

ANKARA ECZACI ODASI BÜLTENİ

İLAC FORUMU

CİLT: 15

ÜÇ AYDA BİR YAYINLANIR

SAYI: 2-1993



AEOB İLAÇ FORUMU

TEB II. Bölge
Ankara Eczacı Odası Adına
Sahibi ve Yazışmaları Sorumlusu
Dr. Ec. Akın Çubukçu

Yönetim Yeri ve Yazışma Adresi
Konur Sokak, 13/2 Kızılay-Ankara
Tel: 425 42 96 - 425 08 07

YAYIN KURULU

Betül Bilgetekin Rezzan Çevik
Ertan Onursal Rana Kunt
Nurettin Abacıoğlu Suna Çetintaş
Sevgi Yıldız Nazife Hatun
Olca Seles

YAYIM KOŞULLARI

- İlaç forumu Ankara Eczacı Odası yayını olup, dergide eczacılık, ilaç ve sağlıkla ilgili yazılar yayınlanır.
- Metin yazar ya da yazarlarının ad, soyad, ünvan ve adresleri ayrı bir kağıda yazılarak metne eklenmelidir.
 - Kaynakçalar belirtilmelidir.
 - Şekil ve grafikler çini mürekkebi ile aydıngeç veya beyaz kuşe kağıda çizilmeli, resimler parlak fotoğraf kartına siyah-beyaz olarak net şekilde basılmış olmalıdır.
- Yayın için gönderilen yazılar yayın kuruluna ulaşma tarih ve sırasına göre değerlendirmeye alınır.
- Yazıların yayınlanıp yayınlanmayacağına Ankara Eczacı Odası Bülteni İlaç Forumu Yayın Kurulu karar verir.
- Yazılardaki görüş ve fikirlerden yazarları sorumludur.
- Dergiye gönderilen yazılar geri verilmez.

Dizgi-Baskı
MAKRO PRINT
Tel: 418 41 22
Fax: 417 73 09

İÇİNDEKİLER

Bakış	2
14 Mayıs Eczacılık Günü kutlamaları	3
"İlaçta Patente Hayır" imza kampanyası	11
II. Ulusal Sağlık Kongresi İlaç ve Denetimi Grubunun Çalışmaları	16
Prof. Dr. Nurettin Abacıoğlu	
Ecz. İsmail Gümrükçü'nün TEB 27. Dönem 2. Bölgelerarası Toplantısında yaptığı konuşma	20
İlaç Denetimi ve İlaç Araştırmaları Alanında Çağdaş Örgütlenme Modelleri: Devlet İlaç Kurumu ve Türkiye İlaç Araştırmaları Kurumu	22
Ecz. Pınar Bulut	
Biyoyararlanım ile ilgili temel kavramlar	24
Prof. Dr. İlker Kanlık	
Peptik ülser hastalıkları ve tedavisi	32
Prof. Dr. Nurettin Abacıoğlu	
Enjektabl kontraseptifler	41
Prof. Dr. Ayşe Akın Dervişoğlu	
Dr. Arzu Köseli	
Yeni İlaçlar	
Toradol Ampul	43
Debridat Tablet	44
Perilac şurup	44
Ovestin ovül	45
Ovestin vaginal krem	46

Değerli Meslektaşlarımız,

Bültenlerimizin bu sütununda genellikle ülkemizin sağlık sisteminden kaynaklanan ve bizleri yeni sıkıntılarla karşı karşıya bırakan sorunlara bakışımızı yansıtmaya çalıştık.

Bazen sağlık sisteminin bozukluğundan, bazen meslektaşlarımızın deontolojiye uymamaları nedeniyle ortaya çıkan sorunlardan, bazen meslek örgütlerinin ne olması gerektiğinden, bazen eczacılık eğitiminden ve bazen da demokrasinin gerekliliğinden söz ettik.

Her yayın dönemine başlarken sizlere bir çağrıda bulunmayı hiç ihmal etmedik. Düşünen, sorunlar üzerine kafa yoran, bu düşüncelerini sözlü veya yazılı ileten bir üye tabanının olması gerektiğinden söz ettik. Çalışmalarımızın sizlerden gelecek eleştiriler ve öneriler ışığında ivme kazanacağını belirttik. Suskun bir üye tabanının, yöneticileri de yanılgıya düşüreceğine inancımızdan söz ettik. Hatta bu amaçla belli konuları bültenimiz sayfalarında tartışmaya açtık. İlgili tüm kesimlere çağrı mektupları gönderdik "Bu sessizlik bir son bulsa" dedik.

Üzülerek belirtelim ki, bu sessizliği sonlandıramadık. Bültenimizin yazan kalemlerinin sayısını arttıramadık.

Şimdi yeni bir döneme yaklaşıyoruz. Önümüzde Ankara Eczacı Odasının Genel Kurulu var. Genel Kurula hazırlıklar var. Yeni mektuplar ulaştırılıyor elinize. Yıllardır bülten sayfalarında yer alan görüşler ışığında kaleme alınmış mektuplar.

Seçilerek göreve gelmiş insanların belli sorumlulukları üstlendiklerinde, kendilerini denetleyecek bir tabanlarının olması en büyük şanslardır.

İçine girdiğimiz seçim ortamının, sessizliğin sonlandırılması anlamında yıllardır başlanılmayanı başaracağına olan inancımızla hepimize saygılar sunuyoruz.

ANKARA ECZACI ODASI
YÖNETİM KURULU

14 Mayıs Eczacılık Günü kutlandı

14 Mayıs Eczacılık Günü bu yıl Ankara Ezacı Odası ve Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi tarafından düzenlenen bir program çerçevesinde kutlandı. Saat: 10.00'da Anıtkabir'i ziyaretle başlayan program, daha sonra Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesinde devam etti.

Törenlere Anayasa Mahkemesi Başkanı Yekta Güngör Özden, Sağlık Bakanı Yıldırım Aktuna, YÖK Başkanı Mehmet Sağlam, YÖK Denetleme Kurulu Üyeleri, Gazi Üniversitesi Rektörü, Rektör Yardımcıları, Eczacı Milletvekilleri, Eczacılık Fakültesi Dekanları, meslektaşlarımız ve eczacılık fakülteleri öğrencileri katıldılar.

Gazi Üniversitesi Gazi Eğitim Fakültesi Müzik Eğitimi Bölümü öğrencileri Gülay Ceylan (flüt), Aynur Akşit (gitar) ve Sibel Karakelle (piyano)'nin sundukları açılış konserinin ardından Ankara Ezacı Odası Başkanı Dr. Ecz. Akın Çubukçu programın açılış konuşmasını yaptı. Bu konuşmanın tam metnini aşağıda sizlere sunuyoruz:

14 Mayıs Eczacılık Günü kutlamaları onur ve başarı belgelerinin dağıtımını ve moderatörlüğünü Prof. Dr. Ali Esat Karakaya'nın yaptığı "Türkiye ve Dünyadaki Gelişmeler Işığında 2000'li Yıllarda Eczacılık Mesleği" konulu toplu söyleşi ile devam etti.

Kutlamalar dedeman otelinde yapılan geleneksel Eczacılar Gece-si ile sona erdi.

Dr. Ecz. Akın Çubukçu

(Ankara Ezacı Odası Başkanı)

14 Mayıs 1992'den 14 Mayıs 1993'e gelinceye kadar, Eczacılık mesleği; çıkarılan yeni yönetmelikler, çıkarılması düşüncelen yeni yasa tasarı taslakları ile bir hayli çalkalandı durdu. Denilebilir ki, mesleğimiz; son on yılın en tartışmalı ortamlarına çekilerek; sorunlarının çok büyük bir bölümü, yalnız meslektaşları arasında değil, yakın meslek grupları, parlamenteler ve değişik kesimleri temsil eden bilim adamlarıyla, sendikalarla tartışma ortamına taşınmıştır.

6643 sayılı yasa tasarısının hazırlanması, 6197 sayılı yasaya dayalı yeni yönetmelik, patent yasası, sağlık reformu ile ilgili kanun tasarısı taslakları ve son Bütçe Uygulama Talimatı, mesleğimizin şimdiye kadar tartışılan sorunlarından bazılarına çözüm getirirken, büyük bir bölümünü çözümsüz bırakmış, dahası yeni sorunları da beraberinde getirmiştir.

Bizim burada çıkarılan yönetmelik ve talimatı yeniden tartışmak

ve eleştirmek gibi niyetimiz yoktur. Söylenmesi gereken her şey söylenmiş, her fırsatta değişik platformlar yaratılarak görüşlerimiz ilgililere, kamuoyuna duyurulmuştur. Bütçe Uygulama Talimatına konulan bir madde ile, yaşlıların, bebeklerin, hamilelerin ihtiyacı olan vitamin preparatlarının bedellerinin

neden ödenmeyeceği konusuna da değinmek istemiyoruz. Buna bitişik olarak satışı düşen yine bu vitamin preparatlarının, artık ilaç sınıfından çıkarılarak market raflarına konulması çabalarının yoğunluk kazandığını da söylemek istemiyoruz.

Ünlü bir boğaz pastilinin önce üzerindeki fiyat etiketlerinin kaldırılması, rengarenk kutular içinde değişik aromalarının piyasaya sunulmasını, daha sonra da günümüzün moda ve gereği olan hipermarketlerde, gros marketlerde satılmaya başlandığını da uzun uzun anlatmak niyetinde değiliz. Yine aynı hipermarketlerde yabancı kökenli C-vit, kalsiyum, magnezyum ve poli vitamin preparatlarının ruhsatsız ve kaçak olarak, büyük bir rahatlıkla satıldıklarını anlatıp vaktinizi almak istemiyoruz.

Her yıl çıkan Bütçe Uygulama Talimatında, varolan yasalarla çelişen maddelerin, mahkeme yoluyla kaldırıldığını da buradan açıklamak istemiyoruz. Ülkenin teknik olanaklarına baktığımız zaman, hastanesi bulunmayan ilçe ve beldelerde, bir

14 Mayıs Eczacılık Günü Törenleri Odamız yöneticilerinin Atatürk'ün mozolesine çelenk koyması ve saygı duruşuyla başladı





Ankara Eczacı Odası Başkanı Dr. Ecz. Akın Çubukçu

antibiyogramın nasıl yapılabileceğini ve uygun antibiyotiğin hastaya nasıl verileceğini de sorup sabrınızı taşımak istemiyoruz.

Bizim söylemek istediğimiz çok kısa ve nettir. Bütçe Uygulama Talimatına eczacı olarak uymak zorundayız ama bu talimatı ancak Resmi Gazetede yayınlandığı zaman görüp, okuruz. Bizim yönetmeliğimiz hazırlanır, yayınlanır, ondan sonra hadi gelin tartışın denir. Şimdi biz "bunları yaparken bize danışın" diyoruz. Acaba fazla bir şey mi istiyoruz?

Bunların yanısıra bazı olayların da gerçekleştiğini görünce seviniyor, meslek örgütü olarak kıvanç duyuyoruz. Örneğin Sağlık Reformu ile ilgili Kanun Tasansı Taslakları hazırlanırken, ilgili meslek örgütlerinin tüm tartışmalara çağrılmaları, fikirlerinin alınmaları, düşüncelerinin rapor halinde istenmelerini görüyoruz ve biz buna çok seviniyoruz. Ama meslek örgütümüz tarafından meslektaşlar adına, mesleğimiz için istediklerimizin önemli bir bölümünün tasarı taslağında yer almadığını görünce de üzülüyoruz. Üzüntümüzü dile geti-

rince, Sayın Sağlık Bakanımızı üzüyor, sonuçta biz de üzülüyoruz.

Sağlık Reformu ile ilgili kanun tasansında "Kanalizasyonların atıkları arıtılmadıkça, veya sağlık yönünden sakıncasız olduğu kabul edilmedikçe" dere, çay, ırmak ve denizlerle diğer yerüstü sularına akıtılmaz" maddesini görünce seviniyoruz, tasarı taslağında yer alan "uygun nüfus birimleri" "yeteri kadar personel" "asgari standartlar" gibi açık olmayan kavramları görünce üzülüyoruz.

Yine aynı tasanda "Sağlık meslek mensuplarının özel işyerlerinin açılışı, işleyişi, devredilmesi, kapatılması ve benzeri hususlar İLGİLİ MESLEK KURULUŞLARININ görüşü alınarak Bakanlıkça belirlenir, bu işyerleri mesleki ve etikal yönden Bakanlık ve Kanunla kurulmuş meslek kuruluşları tarafından denetlenir maddesini okuyunca gerçekten çok seviniyoruz. Sağlık hizmetlerinin önemli bir bölümünü oluşturan Eczacılığın yeni yasa tasansı içerisinde, eski yasalara göre, tanım, görev, sorumluluk, etkinlikleri yönünden güdükleştirildiğini, MEGA PROJE içerisinde MİNİ EC-

ZACILIK oluşturulduğunu görünce de (Sayın Bakanım) üzülüyoruz. Ama gerçekten üzülüyoruz.

Sayın konuklar, değerli meslektaşlarım,

Son üç yılda dünyada çok büyük, on yıl önce hayal dahi edilemeyecek olaylar yaşanmıştır. Bunları hepimiz biliyoruz. Son zamanlarda ABD ekonomik görüş ve teorileri yönünde bir Yeni Dünya Düzeni, özellikle ekonomik bağımsızlığını kuramayan ülkelere empoze edilmektedir. Buna bağlı olarak, ülkemizin gündeminde bugün bir patent yasası vardır. Yasa tasarısı meclistedir, sanayi komisyonunda incelenmektedir. Komisyon görüşünü bildirmeden önce, yasayla ilgili olabilecek tüm kesimlerden sözcüler istemiş, kamu kurum ve kuruluşları, TEB, Ankara, İstanbul, İzmir Eczacı Oda başkanları görüş bildirmek üzere çağrılmış, sözlü olarak bildirilen tüm görüşler, ileride bir kitapta toplanmak üzere konuşmacılardan yazılı olarak istenmiştir. Sanıyorum TBMM tarihinde, ilk defa bu kadar geniş tabandan gelen, değişik görüşler ışığı altında bir komisyon çalışması yapılmıştır. Demokratikleşme çabalarının az da olsa böyle bir ortamda filizlenmesini görmek bizi mutlu etmiştir. Burada Komisyon Başkanına teşekkür ediyorum.

İlaçta patent bizi çok yakından ilgilendirmektedir. İlgili odaklarının da neler olduğu hepimizce çok iyi bilinmektedir. Bugün Türkiye, Brezilya ile birlikte ilaçta patenti kabul etmeyen iki ülkeden biridir. Bazı kesimler bu durumu Türkiye için neredeyse bir ayıp olarak görmektedir. Bu görüşe katılmadığımızı hemen belirtmek isterim.

Bununla birlikte, bugün tartışmak durumunda kaldığımız bir noktaya dikkat çekmek istiyorum. Türkiye bugün içinde bulunduğu ekonomik koşullar, yerli ilaç sanayinin durumu, patent koruması al-

tındaki ilaçlar ile patentsiz üretilen ilaçlar arasındaki fiyat farkı gözönüne alındığında, ilaçta patenti kabul edemez. Ama Yeni Dünya Düzeninin getireceği ekonomik-sosyal dayatmalarla kendi ekonomisi ile ne kadar başeder? Bu konuda fazla iyimser olamayacağımız açıktır. İlaç patent kapsamına girsin-girmesin tartışmasının yerine, "ilaçta patent Türkiye'ye ne kazandıracak" sorusunun yanıtını bulmamız gerekir. Patente ne zaman geçilmeli ve Türkiye'nin ilaçta patent tavizini verdiği zaman karşılığında ne alacağını çok iyi belirlemek, götüreceği getireceğinden fazla olduğu anlaşıldığı zaman İtalya ve İspanya örneğinde olduğu gibi uzun yılları bulan geçiş süresi isteyerek, kendi ulusal ilaç sanayiini güçlendirmesi çabalarını göstermelidir.

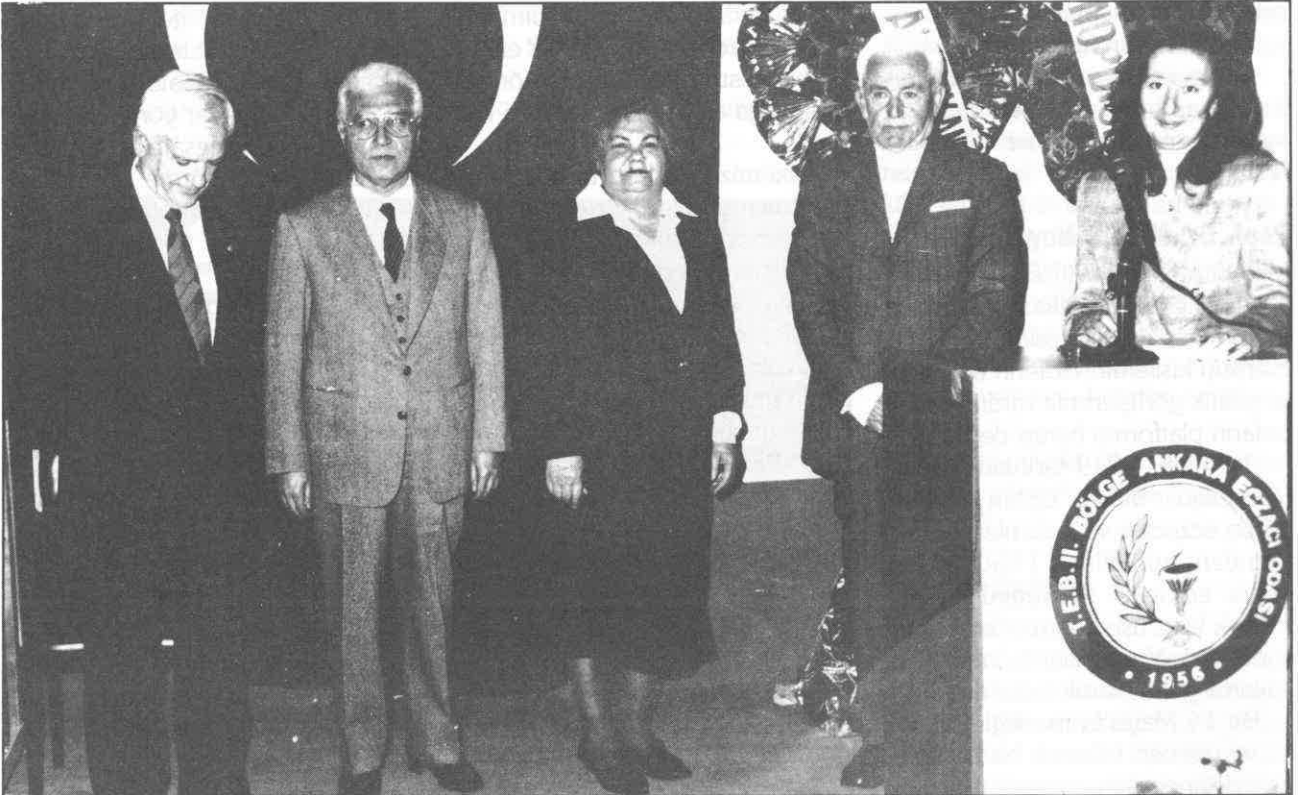
İlaçta patent tartışmaları bugün eczacılık fakültelerimizi ve yerli ilaç sanayiini yeni arayışlar içine sok-

muştur. Yerli ilaç sanayiimiz, İtalya'nın ilaçta patenti kabul etmediği zamanlarda varolan 3000 ilaç üreticisi firmanın; patenti kabul ettikten sonra, 300'e indiğini çok iyi bilmekte, aynı sonucu kendilerinin de beklediğini anlamaktadır. Eczacılık fakültelerimiz kuruldukları yıllardan beri yapılan çalışmalarını günışığına çıkarmak, sentezi yapılan veya ekstraksiyon yoluyla elde edilen, yapı-aktivite ilişkileri saptanmış, ilaç olma niteliğini taşıyan **binlerce molekülün** tezlerini, dergilerin tozlu sayfalarından çıkararak ilaç olma aşamalarına geçirmek için artık beklememelidir.

Bir fakültemizin Farmakognozide bir öğretim üyesi daha geçen yıl ekstraksiyon yoluyla elde ettiği 40 yeni molekülden 16'sının, bugün İsviçre'de hiçbir bedel alınmadan Sandoz Firmasından her yönüyle incelemeye alındığını, daha iki gün önce bana anlattı. Yine aynı fakül-

temizde, Farmasötik Kimya Bilim Dalında son on yılda, 1400 yeni molekülün sentez edildiğini, bunların Ca antagonisti, antibakteryel, spazmolitik ve antidepresan aktivitelerinin saptandığını biliyoruz. Hiç şüphem yoktur ki, diğer eczacılık fakültelerimiz bu fakültemizden geri kalsın. Ama hangi fakültemizde ilaç olma niteliğindeki kaç molekül vardır bilemiyoruz. Bunların envanterlerinin yapılması gerekmektedir. Bunların herkesçe bilinmesi gerekir. Ama en başta, bu molekülleri sentezleyen, doğal kaynaklardan çeken, yapı-aktivite ilişkilerini saptayan bilim adamlarımızın kendi buluşlarının ilaç olabileceğine, en az bizim kadar, kendilerinin de inanmalarını ve güvenmelerini beklemek hakkımızdır. Yok olma tehlikelerini sezen ulusal ilaç sanayiimizin bu moleküllere sahip çıkma zamanının geldiğini söylemek hakkımızdır. Deniliyor ki, bu molekülün

Meslekte 40 yılını dolduran eczacılara plaket verildi.



ilaç olabilmesi için 250-300 milyon ve 10-15 yıl gerekir, Türkiye'de imkansızdır. Doğru olabilir. Ama bir molekül bulunduğu zaman, ilerisi için ilaç vaadi veriyorsa, o aşamada gidilir patenti alınır. Bunun da ücreti 2-5 milyon arasındadır. Daha sonra o molekül bir firmaya satılır. İleriki aşamaları o yapar. İşte bu molekül kaynaklarımızı değerlendirir, zaman içerisinde bunları geliştirir, kendi ilaçlarımızı bulmaya, yapmaya başladığımız, gerçek üretken bir ilaç sanayimizi kurma adımlarını atmaya başladığımız zaman, hep beraber kal-kar kendi patentimizi korumak için patente evet deriz.

Bir başka 14 Mayıs'ta kendi patentlerimizi elde etmek umuduyla, hepinizin Eczacılık Günü'nü kutluyor, bizleri ve sizleri fakültesinde konuk etmek inceliğini gösteren Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültemizin Sayın Dekanı Prof. Dr. Ningur Noyanalpan'a Ankara Eczacı Odası ve meslektaşlarımız adına teşekkürlerimizi sunuyorum.

Sağ olun-Varolun...

Daha sonra sırasıyla söz alan konuşmacılar özetle aşağıda sunduğumuz duygu ve düşüncelerini dile getirdiler.

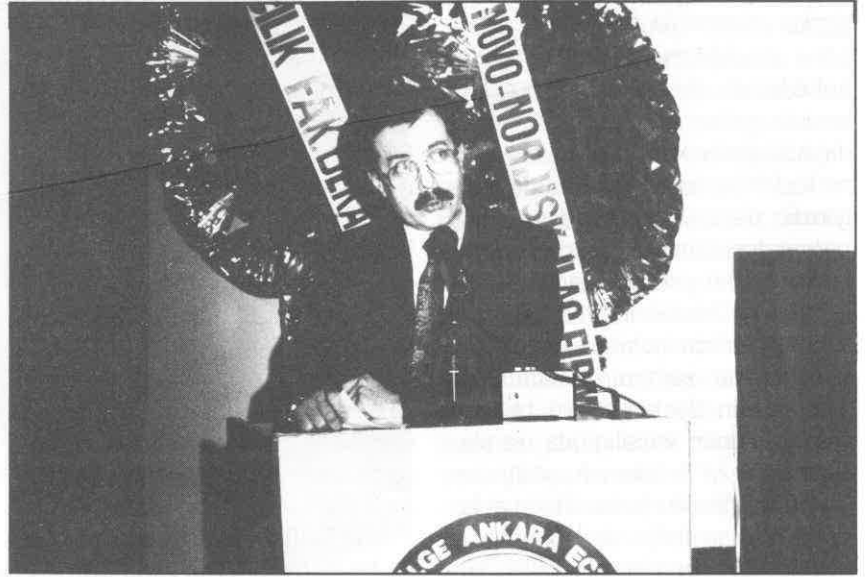
Prof. Dr. Ningur Noyanalpan

(GÜ Eczacılık Fakültesi Dekanı)

"Mesleğin politikası hakkında konuşacak kişiler meslek örgütüne mensup kişilerdir. Bizlerin de elbette politik görüşlerimiz vardır, ancak onların platformu burası değildir.

14 Mayıs 1849 tarihinde, o zamana kadar birlikte eğitim-öğretim gören eczacılar ve hekimler, birbirlerinden ayrıldılar. 1950'lerden sonra eczacılık mesleğinin yasal meslek kuruluşları tamamlandıktan sonra 14 Mayıs Günü, mesleğin kutlama günü olarak kabul edildi.

Bu 14 Mayıs'ta mesleğimize bilimsel yönden bakarak bir iki noktaya değineceğim.



GÜ Eczacılık Fakültesi Dekanı Prof. Dr. Ningur Noyanalpan

Sürekli değişim içinde olan bir dünyada yaşıyoruz. Her meslek değişim ve gelişim içinde olmak zorunda, ne var ki, eczacılık mesleği bu meslekler arasında en hızlı gelişen, en hızlı değişen birisi.

Mesleklerle atılan ilk adım eğitim-öğretimdir. O halde biz elimizde olmaksızın kendimizden önceki basamağa da bakmak zorunda kalıyoruz.

Ülkemizde hala orta öğretimde öğretmen merkezli bir eğitim öğretim devam etmektedir. Öğrencilerimiz bilgiyi ezberlemektedir. Bu sistemden çıkıp fakültemize gelen öğrenciler o alışkanlığı terkedememektedir. Biz şu anda fakültede bununla mücadele ediyor, bu alışkanlığı yenmeğe çalışıyoruz. 1849'lardan 1950'lere kadar, eczacı meslektaşlarımız kendi eczanelerinde ilaç üreterek geldiler. 1950'lerde Türkiye'de sanayi hızla gelişmeye başladı ve sonuç olarak eczacılarımız eczanelerinde hazır ilaçlar satmaya başladılar. Bu durumda eczacıların katkıları göreceli olarak azalmış gibi görünmeye başladı. Ancak eczacıların gerçek katkılarının sadece bu olmadığını bilmek gerekir.

Bu gün eczacı çok şey öğrenmekte ancak öğrendiğinin tümünü uygulamamaktadır. Ya da uyguladığı konuda yeteri kadar öğrenememektedir. O halde burada bir yanlış var, bunun düzeltilmesi gerekir.

Tüm dünyada, gelişmiş, gelişmemiş bütün ülkelerde dünyayla entegre olma çabaları sürüyor. Türkiye bu atılımlar yönünden son yıllarda büyük mesafeler almıştır. Bir taraftan AT girme hazırlıkları sürdürüyoruz, bir taraftan gelişmiş diğer demokratik ülkeleri yakalamaya çalışıyoruz.

CMUK'da yapılan değişiklikler bu çabaların bir sonucudur. Patent yasası bu çabaların bir sonucudur. Patent yasası ilacı 5 veya 10 sene kapsamı dışında tutmak suretiyle mutlaka çıkacak, çünkü patent yasası Türkiye'nin dünyaya entegre olması yönünden atması gereken adımlardan en önemli bir tanesidir. Bu yasayı çok değişik açılardan yorumlayanlarımız var.

İlaç etken maddesi elde etme prosesi çok uzun, karmaşık ve pahalıdır. Bu çok doğrudur. Ancak, acaba Türkiye bunda hiç mi başarılı olamaz.

İster patent yasası isterse diğer gelişmeler, hangisi olursa olsun eczacılar bu gelişmelere ayak uydurmak zorundadır. Bugün AT ülkeleri eczacılarının, ABD eczacılarının vermekte olduğu hizmetler farklıdır. Biz ABD eczacılarının vermekte olduğu hizmetleri hedefleyip, büyük olasılıkla AT ülkeleri eczacılarını da aşacağız.

Sözlerimi bitirirken akademisyen meslektaşlarımıza sadece bir çağrıda bulunmak istiyorum. Bu saydıklarımı gerçekleştirebilmek için her anabilimdalı üyesi meslektaşımın önce eczacı olduğunu hatırlaması gerekir. Ondan sonra ABD'nin adını hatırlamalıdır. Önce eczacılık mesleğinin çıkarlarını hatırlamalıdır. Eğer bu gerçekleştirilirse ki buna inanıyorum ve meslektaşlarımın bu sorunların tümünü aşacağına inanıyor ve en azından bu güveni duymak istiyorum.”

Prof. Dr. Enver Hasanoğlu

(GÜ Rektörü)

“Tıp ve Eczacılık eğitiminin ayrıldığı 14 Mayıs günü 1950'lerden beri eczacılık günü olarak kutlanıyor. Bir yandan bu günleri kutlar-

GÜ Rektörü Prof. Dr. Enver Hasanoğlu



YÖK Başkanı Prof. Dr. Mehmet Sağlam

ken bir yandan da sorunları dile getirmek hakkımız olsa gerek.

Yeni ilaç teknolojisi araştırmalarına sanayinin girmesi zorunlu hale gelmektedir. Eczacılık fakülteleri özellikle yüksek lisans ve doktora çalışma konularında bu yöne ağırlık verip, şimdiden hazırlığa geçmelidir.

Eczacılık, sağlık hizmetinde yeri-

ni kanımca tam anlamıyla almamıştır. Bu amaçla hastane ve klinik eczacılığına daha fazla önem verilmelidir. Halka daha etkin hizmet sunmanın yolları aranmalı ve ders programı buna göre yeniden ayarlanmalıdır. Yine eczacılık fakültesinden mezun olan gençlerimize iyi lisan öğretmemiz gerekmektedir.

Üniversite olarak çok güçlü bir kadroya sahip olduğumuzu övünerek söylemek isterim. Eczacılık fakültesi de bu birimlerin en kuvvetlilerinden biri olup, her zaman övünç kaynağıdır. Bu fakültede bütün dallarda yüksek lisans, doktora yaptırabilme gücüne sahibiz ve eczacılık fakültesi diğerleri arasında yerini kazanmış, kendini ispat etmiştir.

Bu duygularla tüm eczacıların eczacılık günlerini kutlar, saygılar sunarım.”

Mehmet Sağlam

(YÖK Başkanı)

“Türk Eczacılığının tıp öğreniminden ayrılmasının 154. yıldönümünün bütün eczacılık mesleğinde bulunanlara, eczacılık fakültelerimizde, öğrencilerimize hayırlı ve uğur-



lu olmasını diliyorum.

Yüksek öğretim bütün dünyada özellikle öntümüzdeki asrın bilgi asrı olacağı, bilgili ve sağlıklı insanların milletlerin en büyük zenginliği olacağı konusunda hemen tüm gelişmiş dünya fikir birliğine varmış gözüküyor.

Son yıllarda gerek eğitim, gerekse sağlıkla ilgili ülkemizin durumunu gelişmiş ülkelerle karşılaştırdığımızda daha yapacak hayli işimiz olduğu ortaya çıkmaktadır.

Bugün yüksek öğrenim görmek durumunda olan öğrencilerimizin ancak %16'sını okutabilecek durumda olduğumuzu görüyoruz. AT'nun en fakir üyeleri Yunanistan'la Portekiz'de bu rakamlar aşağı yukarı bizimkinin 2 katı. Ekonomik gelişmişliğimizden yola çıkarsanız, GSMH olarak Türkiye'nin yarısına dahi ulaşmamış bazı ülkelerde yüksek öğretimdeki okullaşma oranının Türkiye'den daha yüksek olduğunu görüyorsunuz.

Ülke olarak bizi 21. yüzyıla taşıyacak olan bu gençlerin hepsine mutlaka bir yabancı dili, bilgişlemi öğretmek çağın eğitimini vermenin gayreti içinde olmak zorundayız. Son 2-3 yıldır Türkiye'de Milli Eğitime ayrılan pay ilk defa Milli Savunmanın bütçesini geçmiştir, sağlığa ayrılan pay geçen yıllara göre fevkalade önemli artışlar kaydetmiştir. Bu uğurda Sn. Bakan tarafından fevkalade önemli tasarı tasarılar hazırlanıp tartışmaya açılmıştır.

Eczacı Odası Başkanı arkadaşımın gelecek 14 Mayıs'ta daha az üzülmesini, Sağlık Bakanını da daha az üzmesini diliyorum. Çünkü beraberce oturup bunları tartışmamamız için hiç bir sebep yoktur. Dünyada ideolojiler ölmüş, önyargılar bitmiştir.

14 Mayıs'ların her yıl meselelerinizi çözebilmek için, tartışabilmek için zeminler oluşturmasını ve Türk eczacıları için de hem sorunlarının



Sağlık Bakanı Dr. Yıldırım Aktuna

tartışıldığı, hem de bayramlar olarak kutlanan günler olmasını ve eczacılık mesleğine daha başarılı, daha iyi yarımlar getirmesini diliyorum, hepinize saygılar sunuyorum.”

Dr. Yıldırım Aktuna

(Sağlık Bakanı)

“Bu kürsülerin artık gitgide herkesin derdini anlatacağı hale gelmesi, demokrasinin ülkemizde kurum ve kurallarıyla nasıl yerleşmekte ve gelişmekte olduğuna çok güzel bir örnek teşkil ediyor.

Yönetimde olduğunuz zaman bir çok kişi demokratik bir tavır içerisinde düşüncelerini anlatacağı ama bu anlatı çoğu zaman yakınma ve eleştiri şeklinde olacaktır. Bakanlığım süresince hep bunu yaşadım. Ben Sağlık Bakanı olmadan önce ruh hekimiyim. İnsanların, toplumların psikolojisini enine boyuna inceledim ve şunu gördüm; demokrasiyi ön plana aldığınızda insanlar önce eleştiriye, yakınmaya ön plana getiriyorlar. Çünkü eğer insanlar, toplumlar üretimi yeteri kadar öğrenmemişlerse, üretimi yeteri kadar yapamamaktan dolayı boş kalan alanlarını eleştiri ve yakınmayla dol-

duruyorlar. Çünkü toplumda herkes kendine bir kimlik tanımaya, prestij edinmeye, saygınlık kazanmaya çalışır. Ama bunu yapmanın çağdaş yolu bence demokratik platformlarda tartışarak, uzlaşarak üretmeyi öğrenmektedir. Çünkü insanlar üretim bekliyor. Öneri getirmeksizin devamlı eleştiri getirirseniz belki sadece kendi kimliğinizi kanıtlarsınız ama topluma fazla yararınız olmaz.

Bu sadece eczacılar için değil, biz hekimler için de güzel bir gün. Çünkü 154 yıl öncesine kadar hekimlik ve eczacılık birarada gitmiş, bir bilim dalı olarak beraber olmuş. Demek ki, bu iki dalın yıllarca birlikte olması aslında pratik uygulamanın, yaşamın veya sağlık gerçeklerinin doğurduğu bir sonuç olarak ortaya çıkmış. Yani, hastayı muayene edeceksiniz, teşhis koyacaksınız, tedavi edeceksiniz. Zaman içerisinde özellikle ilaçla tedavi unsuru hekimin hizmetleri arasından çıkmış ve bağımsızlığını kazanmış. Demek ki, 1949 yılı eczacılık mesleğinin bilimsel kimliğini kazandığı ve her alanda bağımsızlığını elde ettiği yıldır. 154 yıl sonra 1949 yılını böyle bir

anlayışla yaşamak, kutlamak gerekir. Bu açıdan arkadaşlarımı yeniden kutluyorum.

Eczacılık mesleğine sahip olan kişi de bu mesleğin içinde bir ekibin içindedir, hekim ve eczacı beraberdir. Bilimsel gelişme, sanayileşme ve teknolojik gelişmelerden önce, eczacılar tedavide kullanılan ilaçları eczanede üretirdi. Eczanelerin, insan tedavisinde kullanılan ilaçları üreten yer olarak bu anlamda ayrı bir yeri vardır. Genellikle ahşap yapılı, temiz muhafaza edilen ilaçlar, arkasında temiz bir laboratuvar ve temiz beyaz gömlekli saygıdeğer bir insan. Çocukluk anılarımda eczacıların böyle bir yeri var. Ama sağlık alanındaki sanayi ve teknolojik gelişmeler sonucu tıp mesleği ayakta kalmış, bu gelişmeler hekimin kullandığı ilaçlara yansımış, hekim bu anlamda yerini ve önemini hiç yitirmemiş, belki biraz da arttırmış. Ancak bu gelişme eczacılık mesleğini o güzel laboratuvar ortamından almış fabrikalara taşımış, ilaç sanayii oluşmuş. Bizim ülkemizde bu gelişim ve değişim sürecinde, benim anladığım kadarıyla eczacılık mesleği hala eczanede ısrar ediyor. Eczanenin arkasındaki o güzel laboratuvar bitmiş ve sadece vitrini kalmış. Doktorun yazdığı, sanayiinin ürettiği ilacı muhafaza eden ve hastaya veren, bu arada sadece reçetede yazılı ilacın hatalı olmamasına dikkat eden bir eczacı konumunda kalmaya zorlanmış. Eczacılık mesleği sadece ticari anlayışa yönelik, o amaçla oluşan bir meslek durumuna düşmemelidir. Eczacılık mesleği ve onun mensupları bilimsel kimliğini ve hüviyetini muhafaza edebilmelidir. Biz bunu arzu ediyoruz. Eczanelerin arkasındaki o laboratuvarları yeniden canlandırmak mümkün değil. Yıllar geçmiş, anlayış değişmiş, teknoloji ilerlemiş, bunu başaramazsınız. O zaman ülkemizin, ilaç sanayiinde, ilaç endüstrisinde arkadaşlarımızın en etkin şekilde yer alması günde-

me gelmektedir. Bence ileriye yönelik projenin özünü bu teşkil etmelidir.

Hükümet kurulduğu günden bu yana sadece Bakanın çıkaracağı bir yönetmelik olmasına rağmen İlaç Araştırma Yönetmeliğinin çıkarılmadığını gördüm ve buna şaşırđım. Niçin Türkiye’de hiçbir vatandaşın bir ilaç bulmaya, keşfetmeye hakkı olmasın. Bu yönetmeliği biz çıkarana kadar böyle bir hak yoktu. Belki bu nedenle zakkum olayı yaşandı. Başka ülkelerde olduğu gibi Türkiye’de de insan bir ilaç araştırması yapmaya, ilaç keşfetmeye ve onun patentini almaya hak sahibidir. Bu yönetmelik çıktıktan sonra geriye ne kalıyor? Türkiye’de araştırmanın teşvik edilmesi gerekiyor. Bir ilacın bulunması için yıllarca emek sarfedeceksiniz, para harcayacaksınız, ruhsatını, patentini alacaksınız. Bir ilaç hammaddesini bulduktan sonra, onu satarak para kazanacaksınız ki, yatırımınızın karşılığını alacaksınız. Bunu yapabilirsiniz araştırmanız devam edecektir. Peki sizin patentini aldığınız bu ilacı dünyanın değişik ülkelerindeki firmalar korsan olarak imal ederse, taklit ederse, bunun keşfine para harcamadığı için daha ucuza maledip satarsa tabi ki, sizin, ilacınızı satma şansınız azalacaktır. Çünkü sizin yatırımına harcadığınız para karşılığında fiyatınız daha yüksek olacaktır.

Artık Türkiye’nin hem ekonomik, hem bilimsel, hem kültürel yönden tüm gelişmiş ülkelerin yaşamına entegre olması gerektiğine inanıyorum. Dolayısıyla Patent Kanunu Türkiye’de nasıl olsa çıkacaktır, çıkmak gereği vardır. Ama Patent Kanunu çıkmadan önce, belli bir süreç konmak suretiyle, Türkiye’nin bunun alt yapısını hazırlaması gerekir. Türk İlaç Sanayiini korumak için buna ihtiyaç vardır.

İlaç ve Eczacılıkla ilgili, yıllardır çıkarılmayan bir yönetmeliği 6-7 ay önce çıkardık. 13 Ekim 1992’de

bugünün ihtiyaçlarına uydurulmak amacıyla “Eczaneler ve Eczane Hizmetleri Hakkındaki Yönetmeliğin” çıkarılması nihayet mümkün olmuştur.

Sağlık Reformu I. ve II. Ulusal Sağlık Kongrelerinde biraraya gelinerek çıkarıldı. Ortaya çıkarılan sağlık projesi ve onu yaşama geçirecek olan Sağlık Yasa Tasarı Taslakları bu konuda bilgisi, deneyimi olanlara hiçbir zaman kapısını kapatmadan gelişmesini sürdürüyor.

Kimse sağlık reformuna hayır demesin. Eczacılıkla ilgili konularda kendince yanlışlıklar görerek karşı çıkmasın, gelsin anlatsın, yanlışlık varsa düzeltilsin, eksiklik varsa tamamlansın. Nitekim II. Ulusal Sağlık Kongresinde Eczacı Odaları ve Birliğinin önerileri ile şöyle bir çalışmaya girildi;

Ben sağlık reformunda şöyle bir direktif verdim. Yasalara mümkün olduğunca az şey alın, ana ilkeleri alın. Yasalar yönetmelik, tüzük gibi ayrıntılarla doldurulduğunda toplumun dinamizmine ayak uyduramıyor, değiştirilemiyor. Dolayısıyla olması gereken ana düşünceleri yasalara koyup, ayrıntı ve düzenlemeleri tüzük ve yönetmeliklere bırakın ki, iktidarlar bunu ihtiyaca göre değiştirebilsin. Ancak arkadaşlarımızın bir çoğu iktidarlara güvensizlik duydukları için bunların yasalara alınmasını istediler ve bu ısrar dolayısıyla ben buna uyulabileceğini, belli ölçülerde yasalara alınabileceğini söyledim. 1262 sayılı Yasa ile 6197 sayılı yasada tüzük ve yönetmeliklere bırakılabilecek bir çok konunun bu ısrarlar sonucu, yasaya alınması halinde arkadaşlarımızın meslekleri adına güvence duyacaklarını gördüğüm, algıladığım için yasalara konulmasını söyledim. Bu çalışma başlamıştır ve önümüzdeki günlerde yapılacak bir toplantıda sonuçlandırılacaktır.

Sözlerimi bitirmeden evvel 14 Mayıs Eczacılık Gününün bütün eczacılık mesleği sahibi olan arkadaş-

larına hayırlı olmasını, mutluluklar getirmesini diliyorum. Ama yine bir kez daha, eczane laboratuvarlarından artık büyük fabrikalara taşınmış olan ilaç üretimi ve bu alanda gelişmiş olan endüstri ve sanayide çalışacak biçimde, araştırmada çalışacak biçimde eczacı mesleği edinecek olan arkadaşlarımızın yetiştirilmesine, eğitilmesine ve ileriki yıllarda böyle bir anlayışa göre hazırlanmalarına önem verilmesinin gerekli olduğuna işaret etmek istiyorum.

Hepinizi saygı ve sevgilerimle selamlıyorum.”

Yekta Güngör Özden

(Anayasa Mahkemesi Başkanı)

“Böyle sıcak bir konukseverlikle karşılandığım için Türk yargısına ve Türk yargısının sizlere güvence olma özenine ve duyarlılığınıza, verdiğiniz destek için ben de yüreğimin her dokusunu sizin alkışlarınıza ve sizin için çarptırarak sizleri selamlıyorum.

Bugün yalnız eczacı dostlarımla değil, Türk ulusunun her bireyinin bayram sayması gereken bir gündür. Çünkü herşey birimizin değil, hepimizinindir. Bir insan tek başına hiç bir şeydir, çevresiyle bir bütündür.

Bu ülkede ve dünyada herşey insan içindir. İnsan değeri her değer doruğundadır, temelindedir ve kaynağındadır. O bakımdan, ilaçlar da insan için yapılmaktadır. Ben iki güzel söz hatırlıyorum. Birisi; “en iyi ilaç iştahdır”, diğeri; “iyi ilaç acıdır”.

Herşeyin insan için olduğunu söylerken, bütün düzenlemelerin başta Anayasa, yasalar ve yönetmeliklerin de o insanları daha sağlıklı, daha başarılı ve daha mutlu, bizim mesleğimiz yönünden de daha güvenceli kılması için hazırlanmasından yana olduğumuzu belirtmek istiyorum. Bunun için de eğitim tek koşuldur.

Üniversiteler açıldı. Yeni açılan-



Anayasa Mankemesi Başkanı Yekta Güngör Özden

ların hepsine kutlama telgrafları gönderdim. Karşılığında onlardan zılgıtname aldım. Nedeni, bir toplantıda “çadır kurulur gibi, kümes açılır gibi üniversite açılmasın” dememdi. Açılan üniversiteye temelini başımı koyacak kadar yandaşım. Sayın YÖK Başkanının da bulunduğu gibi düzeyli öğretimden de yanayım. Fakat siyasal nedenlerle, planlama yapmadan, çocuklarımızın geleceği gözetenmeden aydın işsizler ordusu yaratacak şekilde üniversiteyi özensiz ve dikkatsiz açmaya karşıyım, onu söyledim. Üniversiteyi hiç bir hazırlık ve düşünce olmaksızın açmayın, sadece siyasal iktidarların defterlerine gelir olsun diye açmayın, dedim. Ama, açılanları böyle bırakalım, desteklemeyelim, demedim.

Birbirimizi sevip sayalım, birbirimize güvenelim. Ama bu ülkeyi bağımsız kılan, bu ülkede herkesin zamanlarında yandaş görünmeye çalıştığı, bana göre yanlış, din ve vicdan özgürlüğünü gerçek çizgisinden çıkarıp, bir nevi baskı durumuna getirmeye çalışanlara aslında örnek olan, bize o özgürlüğü veren, bizi egemen kılan, bizi bu bilimsellik düzeyine getiren, şimdi

Lozan Antlaşmasıyla ülkemizin kuzeyinden ve batısından Rumları ve Ermenileri yurtdışına göndererek, ülkemizin çoğu müslüman deditrebilme kıvancını tattıran, yıkılan minareleri, yakılan camileri kuran Atatürk ilkelerinin izinden gitmeyi hiç bir zaman unutmayalım.

Bunu özellikle değerli gençler için söylüyorum. Kimsenin ibadetine karşı değiliz. Laiklik, başta din ve vicdan özgürlüğü olmak üzere tüm özgürlükler ve hakların güvencesidir, bunu bilelim. Din ve vicdan özgürlüğü ayrı şeydir, laiklik ayrı şeydir.

Devletin teklifine, ülkenin tümlüğüne, ulusun diline özen göstereyim. Adam olmaktan insancıl olmaya, inançlar üzerinde baskı kurmaya kadar bize aydınlık bir ikinci gökkubbe getiren Atatürk ilkelerinin değerini bilelim. Bugün, sayesinde yaşadığımız, bu düzeye geldiğimiz insanı inkar edenlere gereken bilimsel dersleri de verelim.

Çok az ilaç kullanma dileğiyle hepinize eczacılık mesleğinde olduğu gibi diğer mesleklerde de çağdaş düzeyler yaşama dileğiyle esenlikler diliyorum, sevgi ve saygılarımı sunuyorum.”

“İlaçta Patente Hayır” imza kampanyası

İlacın patent kapsamına alınması amacıyla çok uluslu ilaç tekelleri tarafından yıllardır yürütülen bütün çalışmaları hepimiz biliyoruz.

Bir ürünün koruma altına alınması, bir çalışmanın değerlendirilmesi gibi gerekçelerle haklılık zeminini oluşturulmaya çalışılan bu çabalara eczacı meslek örgütlerinin nasıl karşı çıktıklarını da biliyoruz.

Ancak, tüm bu karşı görüşlere rağmen, geçtiğimiz dönemde ivme kazanan çalışmalarıyla ilaç tekelleri ilacın da patent yasa tasarısı kapsamına alınmasını sağladılar. Hükümetçe hazırlanarak TBMM'ne sunulan PATENT KANUNU TASARISINA son anda “İlaç Üretim Usulleri ve İlaç Ürünlerinin Korunması” başlığı altında geçici bir madde eklendi. Böylesine önemli bir konu eczacı meslek örgütlerinin tüm karşı çıkışlarına rağmen oldu bittiye getirilerek meclisten geçirilmeye çalışıldı. Yönetim Kurulumuz bu antidemokratik tutum karşısında tepki göstermeyi toplum sağlığı ve ülke çıkarları açısından ileride ortaya çıkacak olumsuzlukları dile getirmeyi görev bildi.

TBMM Patent Komisyonu üyeleri ile tek tek görüşülerek bu konudaki düşüncelerimiz kendilerine iletildi. Tüm milletvekillerine, meslektaşlarımıza, meslek örgütlerine, sendikalara ve siyasi partilere gönderilen mektuplarda endişelerimiz anlatıldı.

Halkımızı bu konuda bilgilendirmek ve desteklerini almak amacıyla bir imza kampanyası düzenlendi. Başbakan'a sunulmak üzere hazırlanan dilekçeler imzaya açıldı. Çankaya Belediyesi'nin desteği ile düzenlenen “İlaçta Patente Hayır” imza kampanyası 14 Nisan 1993 tarihinde yapılan basın toplantısıyla

başladı.

15 Nisan - 22 Nisan 1993 tarihleri arasında Kızılay, Yüksel Caddesi ve Sakarya Caddelerine kurulan masalarda konu ile ilgili görüşlerimizin yer aldığı el ilanları, broşürler dağıtıldı. Çankaya Belediyesine ait bir araçla değişik semtlerde dolaşarak kampanyaya ilişkin açıklamalar yapıldı, imzalarla destek olunması istendi. Kampanya halkımızın yoğun ilgisiyle sürdü. Oldukça değişik kesimlerden insanlar masalarda görevli arkadaşlarımızdan bilgi almak istedi. Kimi ilacın patent kapsamına alınmasıyla ortaya çıkacak fiyat artışları, kimi ilaçta dışa bağımlılık, kimiye ilacın bulunabilirliği konusunda duyarlı davranıp dilekçeyi imzaladı. Bir ürünün patent koruması altına alınmasının son derece haklı bir istek olduğuna inanan ve bu nedenle kampanyamıza karşı çı-

kan pek çok insan da patente bugün karşı olduğumuzu, ilacın bugün patent kapsamına alınmasıyla ortaya çıkacak olumsuzlukları dinledikten sonra geçiş süreci konusunda bize inanarak imza verdi. Kampanya süresince ve sonrasında meslektaşlarımız da eczanelerinde bize destek oldular. Odamızın bastırıldığı afişler Ankara'daki tüm eczanelere asıldı.

3 gün süren kampanya sonucu 20.344 adet imza toplandı.

Tüm bu çalışmalar sırasında, halk sağlığını ilgilendiren her konuda yerel yönetimlerin duyarlı olması gerektiği inancıyla bize destek olan Çankaya Belediyesi'ne kampanya süresince aktif görevler alan veya bu kampanyayı eczanelerinde yürüten tüm meslektaşlarımıza ve öğrenci arkadaşlarımıza teşekkür ediyoruz.

Milletvekillerine gönderdiğimiz mektup

Sayın Milletvekili

Hükümet tarafından hazırlanan Patent Kanunu Tasarısı TBMM'ne sunulmuş ve Adalet Komisyonunda görüşülerek diğer komisyonlara sevk edilmiştir.

Eczacı Meslek Örgütleri, yıllardır çok uluslu ilaç tekelleri tarafından dayatılan ilaçta patent konusuna karşı çıkmışlardır. Bu karşı görüşlere rağmen, hazırlanan Patent Kanunu Tasarısına hükümetçe ilacın son anda ‘İlaç Üretim Usulleri ve İlaç Ürünlerinin Korunması’ başlığı altında geçici bir madde ile eklenmiş olması demokrasiyle bağdaşmamaktadır ve gelecekte toplum sağlığı ve ülke çıkarlarını tehlikeye düşürecektir.

Konu ile ilgili görüşlerimiz ekte sunulmuş olup, değerlendireceğiniz inancıyla saygılar sunarız.

ANKARA ECZACI ODASI
YÖNETİM KURULU ADINA
BAŞKAN
Dr. Ecz. Akın Çubukçu

Kampanya boyunca dağıttığımız bildiri

Ankara Eczacı Odası'nın ilaçta patente ilişkin görüşü

Ülkemiz halkının hayatını, beden ve ruh sağlığı içinde sürdürmesini, sağlık kuruluşlarını tek elden planlayıp hizmet vermesini sağlamak; Anayasamızın 56. maddesi ile teminat altına alınmıştır.

Bir başka deyişle insanımızın sağlığının korunması Devletin denetimi altında tutulmaktadır. Nitekim aynı buyurucu madde içinde "Devlet bu görevini kamu ve özel kesimlerdeki sağlık ve sosyal kurumlarından yararlanarak, onları denetleyerek yerine getirir" hükmünü de bulundurmaktadır.

İnsan sağlığı hizmetlerinin en önemli halkalarından biri olan ilaçta, işte bu nedenle devletin denetim ve iznine tabi tutulmuş bulunmaktadır.

Ülkemizde Sağlık Bakanlığı'ndan ruhsat alınmadan ilaç üre-

timi ve dışalımını mümkün değildir ve ilaç ruhsatı da, sağlığa yararlı bir formülün müstahzar olarak üretimi için verilen onaydır.

Müstahzarın kendisi veya etken maddesi eğer bir yeni buluş ise; ve bu uluslararası patent dairesince tescil edilmiş ve patent hakkı alınmışsa; o ilaç veya etken maddesi patentli sayılır. Uluslararası patent haklarını kabul eden ülkelerde patentli bir maddenin üretimi ve satışı patent sahibi firmanın iznine ve patent anlaşmasına tabidir. Patentli ve özel isimli müstahzarın herhangi bir ülkede üretimi patent sahibi firma ile yapılacak anlaşmaya tabi olacaktır.

Bu kısa açıklamadan sonra, günümüz Türkiye'sinde ilaçta patentin ne gibi açmazlar getireceğini irdedelemekte yarar görmekteyiz. Gelişmiş ülkelerdeki çok uluslu ilaç tükelleri, büyük firmalar yeni buluşlarını patent anlaşması yaptıkları

ülkelere satacaklardır. Yeni buluşunu yapan firma, araştırma geliştirme harcamalarını karşılamak için (yaklaşık tek bir madde için 200 milyon dolardır) bulduğu maddenin fiyatını istediği gibi belirleyerek, rakipsiz olarak 15-20 yıl süren patent süresince tek satıcı durumunda olacaktır. Bir örnek olarak Zaditen-Astafen karşılaştırılması yapıldığında Zaditen 110.000.-TL, Astafen, 28.500.-TL'dir. Bu farklılığı Sağlık Bakanlığı şöyle açıklamaktadır: "Bilindiği gibi ülkemizde Patent yasası mevcut değildir. Bu nedenle de herhangi bir yerli ilaç üreticisi aynı etken maddeyi çok ucuz, patent yasası olmayan bir ülkeden ithal edip ilaç üretebilmektedir." Anlaşılacağı gibi, eğer Türkiye, Sandoz ile patent anlaşmasına girseydi, ucuz Astafen satılmayacaktı. Bu örnekleri çoğaltmak mümkündür (Bkz. Tablo).

HAMMADDE ADI	PATENTLİ ÜRETİM TL	PATENTSİZ ÜRETİM TL	FİYAT FARKI
Acyclovir	447.000 ZOVIRAX Tab. 200 mg x25 (Wellcome)	250.000 AKLOVİR Tab. 200mgx25 (İlsan-İltaş) 204.000 ASİVİRAL Tab. 200mgx25 (Yurtoğlu) 257.000 HERNOVİR Tab. 200mgx25	%180 %220 %170
Captopril	144.500 (25mgx30)/231.200 (25 mgx48) LOPRİL Tab. (Squibb)	38.700 KAPRİL Tab. 25mgx48 (M. Nevzat)	%600
Cefuroxime axetil	108.000 (125mgx10) 206.000 (250mgx10) CEFATİN Tab. (Roche)	72.000 (125mgx10) 142.000 (250mgx10) ORACEFTİN Tab. (Bio-Sen)	%150
Diclophenac	42.600 VOLTAREN Tab. 100mgx10 (Geigy)	17.300 MİYADREN Tab. 100mgx10 (Fako)	%250
Opipratol	44.000 INSIDON Draje 50mgx30 (Geigy)	25.400 DEPRENİL Tab. 50mgx30 (Yurtoğlu)	%170
Ranitidine	235.000 ZANTAC Tab. 150mgx60 (Glaxo)	83.600 RANİTAB Tab. 150mgx60 (Deva)	%280
Tenoxicam	73.000 TILCOTİL Tab. 20mgx30 (Roche)	33.000 TENOKTİL Tab. 20mgx30 (Eczacıbaşı)	%220
Timolo maleate	64.800 TIMOPTIC %0.25 Damla (MSD)	17.100 TIMOSOL %0.25 Damla (Bilim)	%380
Omeprazol	180.000 LOSEC Kap. 250mgx14 (Astra)	87.000 OMEPROL Kap. 20mgx14 (İlsan-İltaş)	%210
Cisplatin	101.600 (10mgx1) 196.400 (25mgx1) CISPLATYL FLK. (Rhone Poulenc)	53.250 (10mgx1) 115.500 (25mgx1) SİSPLATİN MN FLK. (M. Nevzat)	%190 %170

Patent sahibi anafirma, değişik ülkelerdeki şubeleriyle hammadde-lerini ilaç olarak pazarlayacak, hammadde satıldığı oranda kazancını artıracak, sırtından para kazandığı ülkeye hiçbir vergi ödemedi alacağını öncelikle ve döviz olarak kendine transfer ettirecektir.

1984 kararnamesinin öncesine bakıldığında;

- Ülke ekonomisinin sömürülmemesi

- Halkımızın pahalı ilaç alması için, ilaç hammaddesinin en ucuz satılan ülkeden dışalmasına izin verilmekteydi. Ancak 1983'ten beri uygulanan serbest ekonomiye geçiş hazırlıkları arasında bu düşüncelere fazla itibar edilmemiştir.

Son günlerde patent konusunu ciddi bir biçimde yaşama geçirme çalışmaları yapıldığını da görmekteyiz. Türk İlaç Sanayinin bugüne kadar ulaştığı boyutta, ancak geliştirme çalışmalarının yapılabilmesi; geçerli asıl konu olan araştırmanın yapılamamış olması, patent sahibi çok uluslu şirketlerin, ülkemizi büyük bir pazar olarak görmesine neden olmaktadır. Patent için ve veya bu yolla patent yasalarını, geliştirmekte olan ülkelere kabul ettirmeye çalıştıkları gözlenmektedir.

Dolayısıyla araştırma yapamayan, ilaç ve ilaç hammaddesi üretmek isteyen her yerli firma, patent hakkı olarak patent sahibi yabancı firmayla anlaşmak zorunda kalacak, daha önce hiçbir patent ödemesi yapmadan ürettiği ilaç veya ilaç hammaddesi için toplu veya devamlı olarak patent hakkı ödemeye zorunlu olacaktır.

Bu nedenle Doğu Bloku ülkelere birçok Avrupa ülkesi de ilaç ve ilaç hammadde üretiminde ilaçta patent haklarını kabul etmemişlerdir. Bir AT ülkesi olan İtalya patent hakkını ancak geçen bir kaç

yıl içinde kabul etmiştir.

İlaçta patent hakları ülkemizde kabul edildiği zaman patent sahibi firmanın izin ve onayı alınmadan:

- Aynı isim altında patentli malın üretiminin yapılması,

- Adı değişik de olsa, aynı maddenin üretilmesi,

- Ülkemizde patent hakkının tescilinde her türlü teknolojinin kullanılması,

- Patent hakkının tescilinde sıralanan fiziksel ve kimyasal işlemlerden ve üretimden geçirilmesi,

- Patentli bir maddenin süresi olan 15-20 yıl içinde bir başka firmaca imal edilmesi olanaksız olduğundan;

Ulusal ilaç sanayimiz patentli bir ilaç veya ilaç hammaddesi üretmek için patent hakkı ödemek zorunda kalacaktır.

Böylece:

- **İlaç ham ve yardımcı maddede dışalılarının en ucuz ülke yerine, patent sahibi firma fiyatıyla alınması zorunlu olacaktır,**

- **Patentli malın dışalısında ayrıca patent hakkı da ödenmediği için hammaddenin fiyatı daha pahalı olacak,**

- **Bu nedenle ilaç, ham ve yardımcı maddelerinin dışalımı en az iki katına çıkacak,**

- **Ülkemizde AR-GE yeterince gelişmediği ve kendi adımıza ulusal patentimiz olmadığı için, patent anlaşması tek taraflı olarak, patent sahibi firma lehine çalışan bir sistem olarak işleyecek, kendi ülkemizde istediğimiz fiyata mal satma, üretme, ortak olma hakkımız, yasa kanalıyla patent sahibi yabancı firmaya verilmiş olacak,**

- **İlaç ve ilaç hammaddesi üretmek isteyen her ulusal**

firma, patent hakkı olarak patent sahibi yabancı firmayla anlaşmak zorunda kalacak, ulusal ilaç sanayimiz daha gelişmeye fırsat bulamadan eriyip gidecektir.

Ülkemizde bugün kırka yakın hammadde üretilmektedir. Ve bunlar herhangi bir patent anlaşmasıyla bağlı olmadıkları için üretimlerine devam edilmektedir. Patent anlaşmasına girildiği zaman, üretici firmalar ya üretimi tümüyle durduracak, ya da patent sahiplerine istedikleri ücreti ödemek zorunda kalacaktır. **Sonuçta hammadde fiyatları aniden artacak veya üretimden kalkacaktır.** Böylece ulusal ilaç sanayii tümüyle dışa bağımlı olarak çalışmaya geçecektir.

Patent konusu, AT'a girme koşullarından birisi olarak sürekli karşımıza çıkmaktadır. Böyle bir dayatma karşısında, uzun vadede bir geçiş döneminin yaşanması gereklidir. Nitekim, AT üyesi olan İtalya 20 yıl ilaçta patente direnmiş, bu dönem içerisinde ilaç sanayini geliştirmiş ve bugünkü konumuna gelmiştir.

Bu nedenlerle Ankara Eczacı Odası uzun vadeli bir geçiş içinde;

- Patent anlaşmasından önce üretimi veya satışı yapılan ilaç ve ilaç hammaddelerinin patent hakkı dışında tutulması,

- Bugünkü koşullar altında zor da olsa, ilaç üretici firmaların araştırmaya yönlendirilmesinin sağlanması,

- Türkiye Üniversitelerinde yapılan araştırmaların endüstri tarafından desteklenmesi,

- Eczacılık Faktörlülerinde yapılan araştırmaların sonucu -sayıları hiç de az olmayan- sentetik veya doğal türlerin sadece yaygın aracı olarak değil, ilerde patent hakkını da alarak, kullanılabilir ilaç durumuna getirmek üzere çalışmalar

yapılması ve bu çalışmaların akça-sal sorunlarının, ilaç sanayii ve devlet tarafından çözümlenmesini önermektedir.

Bu denli önemli bir konunun doğrudan sahibi olan meslek örgütlerinin karşı görüşlerine rağmen, ilacın son anda eklenen bir geçici madde ile patent yasa tasarı-

nsına dahil edilmesi bir oldu bittiye getirme olup demokrasi ile bağdaşmamaktadır. Patent Yasa Tasarısı hükümet tarafından TBMM'ye sevk edilmiş; 200 maddelik yasa tasarısı TBMM Adalet Komisyonunda tek oturumda incelenip uygun görülmüştür.

Toplum sağlığı ve ülke çıkarları

açısından ileride oluşacak olumsuzlukların sorumlusu bugün ilacı patent kapsamına alma çabasında olan çevreler olacak; ilacı patent yasası kapsamına alan hükümet ve bunu kabul eden meclis de kolay kolay unutulmayacaktır.

ANKARA ECZACI ODASI
YÖNETİM KURULU

Çankaya Belediyesi'yle ortak dağıttığımız bildiri

ANKARA ECZACI ODASI ÇANKAYA BELEDİYESİ

- İlaç fiyatlarının daha fazla artmaması,
- İlacın bulunabilir ve alınabilir olması,
- Ülkemizin ilaçta tümüyle dışa bağımlı olmaması
- Sağlık güvencesinin son bulmaması için tüm halkımızı

İLAÇTA PATENTE HAYIR demeye çağırıyoruz.

Ankara Eczacı Odası ve Çankaya Belediyesi'nce başlatılan **İLAÇTA PATENTE HAYIR** kampanyası siz halkımızın desteğiyle güç bulacaktır.

15-22 Nisan 1993 tarihleri arasında

- Yüksel Caddesi-Karanfil Sokak,
- Sakarya Caddesi,
- Kızılay Gima önü,

Ankara Eczacı Odası, Konur Sokak, 13/2 adreslerinde yürütülecek olan imza kampanyamıza katılarak HALKIMIZIN SAĞLIK GÜVENCESİNİ KORUMA çabamıza destek vermenizi bekliyoruz.

İLAÇTA PATENT NEDİR?

Yeni bir ilacın üretimi ve satışı ile ilgili tüm hakların belirli bir süre için (15-20 yıl) yalnızca o ilacı bulan kişi ya da firmaya ait olmasıdır.

İLAÇTA PATENT KABUL EDİLİRSE:

Halkımız,

- İlacını bulmakta,
- İlacını almakta,
- Sağlığını korumakta sıkıntıya düşecektir.
- Geçmişte yaşadığımız petrol ambargosu gelecekte İLAÇ AMBARGOSU'na dönüşecektir!
- Yerli ilaç sanayii giderek küçülecek, yerini uluslararası yabancı ilaç tekellerine bırakacaktır!
- Bağ-Kur, SSK, Emekli Sandığı gibi sosyal güvenlik kuruluşları iflas edecektir.
- Patentin getireceği mali yükün altından özel sigorta şirketleri de kalkamayacaktır.

ÇÜNKÜ:

- Gelişmiş ülkelerdeki çokuluslu ilaç tekeli büyük firmalar, yeni buluşlarını patent anlaşması yaptıkları ülkelere satacaklar. Yeni buluşunu yapan firma, araştırma-geliştirme harcamalarını karşılamak için, (Tek bir madde için yaklaşık 200 milyon dolar) bulduğu maddenin fiyatını istediği gibi belirleyecek, rakipsiz olarak 15-20 yıl süren patent süresince tek satıcı durumunda olacaktır. Dolayısıyla halkımız, ilaçta bugün 17.100.-TL olan bir göz damlasını, ilaçta patent kabul edildiği takdirde 64.800.-TL'ye; 83.600.-TL olan bir mide ilacını 235.000.-TL'ye; 28.500.-TL olan bir astım ilacını 110.000.-TL'ye almak zorunda kalacaktır.
- Patent sahibi ülkelerle ortaya çıkabilecek uyuşmazlıklarda ilaç ambargosu silah olarak kullanılabilir.
- Patent satın alamayan yerli ilaç sanayimiz halen üretmekte olduğu ilaçları üretemeyecek, giderek küçülecek ve patent dışı kalan ilaçlarını da çokuluslu ilaç tekellerine kaptıracaktır.
- Hastanın alım gücünü çok aşan ilaç fiyatları sonucu, hasta ilacı tamamen sosyal güvenlik kurumlarından temin etmeye çalışacak, artacak maliyet yüküyle SSK, Bağ-Kur, Emekli Sandığı iyice çıkmaza girecektir.
- Özel sigorta şirketleri, bugün ancak bir kısmını ödediği ilaç bedellerini, patent sonrası artan fiyatlarıyla hiç ödeyemez duruma girecektir.

İmza kampanyasından görüntüler



II. Ulusal Sağlık Kongresi ilaç ve Denetimi Grubunun Çalışmaları

Prof. Dr. Nurettin ABACIOĞLU*

Sağlık Bakanlığı, Türkiye'nin sosyal ve ekonomik gerçekleriyle uyumlu ulusal bir sağlık politikasının belirlenmesi amacıyla birincisi Mart 1992'de düzenlenen Ulusal Sağlık Kongrelerinden ikincisini de 12-16 Nisan 1993 tarihleri arasında Ankara'da topladı.

I. Kongre, sağlık reformu yasa tasarılarına zemin oluşturan bir dizi genel ve teknik komisyon düzeyindeki çalışmalarından oluşmuştu.

II. Kongrede, ilkinin çalışma düzeni içinde ve ilk kongre ile ikincisi arasındaki dönemde hazırlanmış yasa tasarı taslaklarının değerlendirmesini yapan bir içerik ve gündemle toplandı.

Kongrenin genel akışı içinde, ilk gün yasa tasarı taslakları üzerinde genel görüşme yapıldı. Takip eden iki gün boyunca, katılımcılar 31 teknik grup içerisinde tasarı taslaklarını madde bazında ve ulusal sağlık politikasının çalışma grubunu ilgilendiren çerçevesini de hedef, sorunun tanımı, ilkeler ve stratejiler başlıkları altında görüşerek raporlar hazırladılar. Kongrenin dördüncü günü ise, "Hastane Yönetimi ve Bölge Sağlık İdareleri Yasa Tasansı Taslağı" ile "Sağlık Hizmetlerinde Desentralizasyon" konulu paneller ile tartışılmasına ayrılmıştı. Son gün ise 31 teknik gruptan gelen raporların görüşülmesi ile genel tartışmaya ayrılmıştı.

Kongrede yapılan yoğun çalışmaların yanısıra, ilk gün toplantıya katılan ancak kongre hazırlık çalışmalarını döneminde yaptıkları katkıların yasa tasarı taslaklarına gereğince yansıtılmadığını belirten 12 sağlık meslek örgütünün kongreden çekilmesi, üzerinde önemle durulması gerekli bir boyut ve eksiklik olarak belirdi. Aşağıda bu kongre içerisindeki teknik gruplardan birisi olan İlaç ve Denetimi'ne ilişkin Ulusal Sağlık Politikası kitabında yer alan çerçeve bölümü ile grubun hazırladığı rapor yer almaktadır.

Sağlık İnsan Gücü

(Ulusal Sağlık Politikası Kitabı, Syf. 53-54, Ankara 1993)

HEDEF - 18

2000 yılına kadar rasyonel bir insan gücü politikası

bütün yönleri ile uygulamaya konulmuş olacaktır.

Sorunun Tanımı

Sağlık insan gücünün kalite ve kantitesine yönelik tartışmalar hala devam etmektedir. Üzerinde görüş birliğine varılan hususlar şu şekilde sıralanabilir.

Sağlık personeli ülke ihtiyacı doğrultusunda bir eğitim almamaktadır, mezuniyet sonrası eğitimleri hiç yok denecek kadar azdır; istihdam, ücret ve özlük hakları bakımından problemleri vardır; ülke sathına dengeli dağılmamışlardır; mesleki ve fonksiyonel dağılım bozukluğu da vardır; mesleki örgütlenmeleri tam değildir ve ülkede akılcı bir sağlık insan gücü planlaması yoktur. Mesleklerin görev, yetki ve sorumluluklarını düzenleyen mevzuat çok eskidir, bazı meslekler için hiçbir hukuki düzenleme yoktur.

İlkeler

- Sağlık Hizmetleri ekip işidir ve sağlık insan gücünün iş tatminini sağlayacak, motive edici tedbirler geliştirilmelidir.
- Sağlık insan gücü planlamaları sayısal esaslara (nüfus/personel gibi) göre değil, iş gücü esasına göre yapılmalıdır.
- Sağlık insan gücü ülke ihtiyaçları doğrultusunda yetiştirilmeli, eğitimleri temel sağlık hizmetlerine yönelik olarak planlanmalıdır.
- Sağlık insan gücünün temel sağlık hizmetleri alanında çalışmasını teşvik edecek önlemler alınmalıdır.
- Değişen koşullar ve bilim doğrultusunda sürekli eğitimleri sağlanmalıdır.
- Coğrafi, mesleki ve fonksiyonel olarak dengeli dağılımları sağlanmalıdır. Bu dağılım zorlayıcı olmayan ve adil bir yöntemle yapılmalıdır.
- Sağlık çalışanları ürettikleri hizmetin gerçek bedelini almalıdırlar.
- Sağlık insan gücünün mesleki-demokratik örgütlenmesi sağlanmalıdır.

Stratejiler

- 1994 yılından önce gerekli yasal düzenlemeler yapılacak, sağlık insan gücü ana planı hazırlanacaktır.
- Türkiye'nin 20 yıllık projeksiyonlarla dinamik bir

* GÜ Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı

sağlık insangüçü planlaması yapılacaktır. Bu planlama epidemiyolojik, demografik verilerle, sağlık hizmetleri kullanım araştırmalarına dayanacaktır.

- Her meslek grubunun eğitim programlarının temel sağlık hizmetleri anlayışına dayanması sağlanacaktır.

- Hemşirelik/ebelik eğitimi tekrar düzenlenecek ve liseye temellendirilecektir.

- İstihdamda merkeziyetçilik bırakılacaktır. Sağlık insangücünün dengeli dağılımı başta ekonomik olmak üzere zorlayıcı olmayan terbirlerle sağlanacaktır.

- Mezuniyet sonrası sürekli eğitimin sağlanması için Sağlık Bakanlığı meslek teşekülleri ile işbirliği yapacak ve "kredilendirme sistemi" uygulanacaktır.

- Sağlık meslek gruplarının görev, yetki ve sorumluluklarını belirleyen yasa hazırlanacaktır.

- Sağlık meslek gruplarının sayısal olarak yeterli olanlarının meslek birliklerini kurmaları için yasal düzenlemeler yapılacak, mevcut birliklerin de çağdaş bir yapıya kavuşmaları için çalışılacaktır.

II. Ulusal Sağlık Kongresi İlaç ve Denetimi Çalışma Grubu Raporu

1. Aksiyon Planları

İlaç ve Denetimi Grubu, kavram olarak aksiyon planları format başlığını grup stratejilerinin değerlendirilmesi ile bunlara yönelik geliştirilen fikirler manzumesi olarak yorumlamış ve aşağıdaki görüşler sırası ile belirlenmiştir.

1. İlaç kontrol ve ruhsatlandırılmasının düzenlenmesinin, Ulusal Sağlık Akademisi bünyesinden çıkarılarak Akademinin yanısıra, kuruluş esas ve biçimleri ile çalışma tarzı belirlenmiş Devlet İlaç Kurumu biçiminde ele alınması strateji olarak benimsenmiştir.

Devlet İlaç Kurumunun, Ulusal Sağlık Akademisi ile koordineli bir çalışma sürdürmesinin uygun olacağı hususu kabul edilmiştir.

2. Fiyatlandırmaya ilişkin 1984 karamamesinin tam olarak uygulanması temin edilecektir. Uzun vadede fiyatların serbest bırakılıp, bırakılmaması halinde bunun sektörün gelişmesine ve genel olarak sağlık sektörüne etkileri konusunda araştırmalar yapılacaktır.

Ayrıca ilaçta KDV uygulamasının kaldırılması için gerekli girişimlerde bulunulmalıdır.

3. İlaç Sanayiinin yapılaşması yönünde devlet teşvikleri çerçevesinde önceliklerinin devamı sağlanacaktır.

4. İlaç Sanayiinin ihtiyaç duyduğu lisansüstü eğitim programları üniversite-sanayii işbirliği içinde düzenlenecek ve geliştirilecektir.

5. Basamaklı sağlık hizmetlerinin oluşma sürecinde

belirlenen basamaklarda ilaç kullanımına ve sunum ilkelerine göre kategorizasyonları sağlanacak, Genel Sağlık Sigortası çerçevesinde işlemlerin kurum tasarrufunda düzenlenmesi temin edilecek, hekim, eczacı, hasta, hastalık ve ilaç kullanımı ilişkileri çerçevesinde reçete kontrol sistemleri oluşturmaya yönelik çalışmalar yapılacaktır.

İlacın rasyonel kullanımıyla ilgili sürekli eğitim programlarının ilgili meslek kuruluşları ve Sağlık Bakanlığı tarafından ilgili üniversitelerin işbirliği ile düzenlenmesi sağlanacaktır.

2. Aksiyon Planlarının Önümüzdeki İki Yıl Bakımından Öncelikleri

Aksiyon planları bakımından öncelikler temelinde aşağıdaki hususlara yer verilmiştir.

1. Aksiyon planında, 1. maddede yer alan ilaç kontrol ve ruhsatlandırılması düzenlemelerine ilişkin, grubumuzca strateji olarak benimsenmiş Devlet İlaç Kurumunun, kuruluş esas ve biçimi Ulusal Sağlık Akademisinin kuruluş stratejisi içerisinde yer alan tarihle uyumlu olmalıdır.

2. Aksiyon planları içerisinde yer alan diğer maddelerin öncelik sırasının 1993 yılı içerisinde ilgili tüm kesimlerin geniş katılımıyla sürdürülecek olan sempozyum, panel ve çalışma grupları ile tartışılıp, belirlenmesinde yarar olduğu düşünülmektedir.

Bu toplantılarda, sadece Aksiyon planı içinde yer alan 2, 3, 4 ve 5. maddelerin değil ilaçla ilgili tüm konu ve sorunların kapsamlı bir biçimde görüşülmesi gerektiğinin temel öncelik olarak belirtilmesinde yarar olduğu grubumuzca düşünülmektedir.

3. Uygulama Planı

Aksiyon planı öncelikleri içerisinde ifade edilen hususlar ile ek görüşler aşağıdaki gibi önerilmiştir.

1. Devlet İlaç Kurumu kuruluş esas ve biçimine ilişkin gerekli işlem ve düzenlemelerin yapılmaya başlanması için Sağlık Projesi Genel Koordinatörlüğü (SPGK) içerisinde bir çalışma grubunun ivedi olarak oluşturulması.

2. 2.2.'de bahsedilen grup çalışmalarının düzenleme ve gündem çalışmalarının başlatılması ile ilgili olarak SPGK içerisinde bir çalışma grubunun oluşturulması.

4. Araştırmalar

Aksiyon planı 2. maddesinde yer alan ilaç fiyatlarının serbest bırakılıp, bırakılmamasının sektörün gelişmesine ve sağlık sektörüne etkileri konusu yanısıra rasyonel ilaç kullanımında ilkeler, ruhsatlandırma, ilaç kategorizasyonu ve reçete kontrol sistemleri araştırma

konuları olarak saptanmıştır.

5. Geliştirilmesi Gereken Mevzuat

İlaç ve denetim grubu; Sağlık Kanunu Tasarı Taslağı üzerindeki çalışmaları sırasında, ilaç üretiminden tüketim zincirine uzanan süreç içerisinde halihazırdaki düzenlemelerin aşağıda belirtilen kanunlar çerçevesinde sürdürüldüğünü tespit etmiştir. Bu tespitin ışığında ilaç üretim-tüketim zinciri bir bütünlük ve rasyonellik göstermektedir. İlaç üretim-tüketim zincirinde bütünlüğü sağlayan başlıca kanunlar şu şekilde sıralanmaktadır.

1. 1262 sayılı İspençiyari ve Tıbbi Müstahzarlar Kanunu 2. 1262 sayılı Kanunda, 1557, 3940, 4348 ve 6243 sayılı değişiklikler yapan kanunlar 3. 6197 sayılı Eczacılar ve Eczaneler Hakkında Kanun 4. 767 sayılı Türk Kodeksi Kanunu 5. 984 sayılı Ecza Ticarethaneleriyle Sanat ve Ziraat İşlerinde kullanılan Zehirli ve Müessir Kimyevi Maddelerin Satıldığı Dükkanlara Mahsus Kanun 6. 2313 sayılı Uyuşturucu Maddeler Murakebesi Hakkında Kanun 7. 2313 sayılı kanunda değişiklik yapan 2683 sayılı kanun

Oysa hazırlanan Sağlık Kanunu Tasarısı Taslağının 76. maddesi ile yürürlükten kaldırılan kanunları belirlerken, ilaç üretim-tüketim zinciri bakımından doğrudan ilgili kanunlar içerisindeki ikisi, diğer bir ifade ile 76. maddenin c/ve h/ fıkralarında yer alan 1262 ve 6197 sayılı kanunları iptal etmektedir. 1262 sayılı İspençiyari ve Tıbbi Müstahzarlar Kanunu ilaç üretimi, dağıtım ve denetimi ile ilgili esasları düzenlemesi bakımından dünyadaki ilk örnekler arasındadır. Diğer taraftan yürürlüğe giriş tarihi Cumhuriyetin başlangıç yılları ile bitişmesine karşılık günümüzde de prospektif gereksinimleri karşılayabilir özelliğini korumaktadır. Ayrıca bu kanun İlaç Sanayimizin bugünkü gelişmiş duruma gelmesinde önemli rol oynamıştır. İlaç üretiminin sektörel bazda düzenlenmesinin anılan kanun çerçevesinde bazı yeni düzenlemelere ihtiyaç göstermesi doğal olmakla birlikte aynı kanun mantığının muhafaza edilerek sürdürülmesinde yarar vardır. İlaç Sanayinin bugün sahip olduğu değerlerin muhafazası için tüzük ve yönetmeliklerin yetersiz kalacağı bu yönde hukuki ve cezai yaptırımların uygulanacağı açıktır. Bir başka deyişle; üretici, yatırımcı ve ruhsat sahibinin yasalara dayanan hakları ve kamuya karşı sorumlulukları hukuksal açıdan tüzük ve yönetmeliklerle gerektiği kadar sağlanmaz. Mevzuatına vakıf olduğumuz Avrupa Topluluğu ve diğer ülkelerde 1262 sayılı yasa kapsamına giren konular kanunla düzenlenmiştir. Bu kanunlar sağlık ile ilgili diğer kanunlardan ayrı olarak yapılmıştır. Ayrıca, 1262 sayılı yasa kapsamının periferinde kalan ilaç ile ilgili konuların bile kanunla düzen-

lendiği görülmektedir. (İngiltere'de Misuse Act ve diğer ülkelerde kozmetikler ile ilgili kanunlar gibi). Kaldı ki, öngörülen taslakta 1262 sayılı kanunda yer alan bir çok önemli maddenin karşılığı bulunmamaktadır. Bu noksanların giderilmesi için çıkartılması düşünülebilecek tüzük ve yönetmeliklerin yeterli yaptırım gücü olmayacaktır. 6197 sayılı Eczacılar ve Eczaneler hakkında kanun ise, 1262 sayılı kanun normlarına göre üretilmiş ilacın tüketiciye (hastaya) perakende olarak ulaştırılmasının esas ve usullerini düzenleyecek bir bütünlük oluşturmaktadır. 6197 sayılı kanunda maddeler bazında gözden geçirime ihtiyaç olmakla beraber Sağlık Kanunu dışında ayrıca kanun olma özelliğini korumayı gerektiren bir mevzuat olduğundan kuşku bulunmamaktadır. İlaç ve Denetimi Grubu bu kanunların muhafazası yönündeki ayrıntılı gerekçe ve madde bazındaki yeniden düzenlemeleri ile tüzük ve yönetmeliklere aktarılması gereken diğer hususların düzenlenebilmesi yönünde zamana ve sürekliliğe ihtiyaç duymaktadır. Sağlık Projesi Genel Koordinatörlüğünün uygun bulması halinde bu çalışmaların ivedi bir biçimde ve ek raporlar düzenlenerek yapılması hususu da karara bağlanmıştır. Ancak hazırlanan yasa tasarısı taslağı çerçevesinde ilaç üretim, dağıtım ve eczacılık işlerine ilişkin yer alması gereken tanımlar aşağıda sıra ile verilmiştir.

Sağlık Kanunu Tasarı Taslağında Yapılması Öngörülen Değişiklikler:

Madde 3

i) İlaç (Tıbbi ürün); insanlarda hastalıklardan korunma, tanı, tedavi veya bir fonksiyonun düzeltilmesi ya da insan yararına değiştirilmesi için kullanılan genellikle bir veya birden fazla yardımcı madde ile formüle edilmiş etken madde veya maddeleri içeren bitmiş dozaj şeklidir.

ii) Tıbbi Müstahzar; özel bir isimle ve özel bir ambalaj içinde piyasaya arz edilmiş hazır ilaç şeklidir.

j) İlaç Etken Maddesi; doğal veya sentetik kaynaklı farmakolojik aktif maddedir.

k) Kozmetik (Kozmetik ürün); insan vücudunun değişik dış kısımları (cilt, saçlar, kıllar, tırnaklar, dudaklar, diş, genital organlar gibi) veya mukozaya uygulamak üzere hazırlanmış, amacı veya yan amacı bu kısımları temizlemek, koku vermek ve korumak suretiyle iyi bir durumda muhafaza etmek, görünümünü değiştirmek ve vücut kokularını düzeltmek olan madde veya preparatlarıdır.

l) Tıbbi Malzeme; tıbbi amaçlarla cilt veya mukozalara temas etmek üzere yerleştirilen veya doku ya da vücut boşluklarına sokulan araç, gereç ve diğer malzemelerdir.

Madde 8. Değişiklik Önerisi: Sağlıkla doğrudan ya da dolaylı olarak ilgili ilaç, tıbbi müstahzar, ilaç etken maddesi, kozmetik ve tıbbi malzemelerin nitelik ve özelliği üretimi veya yurda getirilmesi, taşınması, tanıtımı ve satışı ile birey ve toplum sağlığını, suistimali ve/veya bağımlılık oluşturmaları sonucu tehlikeye düşürebilecek ilaçların bu biçimde tüketilmesinin önlenmesi, tıbbi malzeme ve araç-gereç kullanımına ve denetimine ilişkin esaslar bakanlıkça belirlenir.

Madde 50 ile ilgili değişiklik:

Eczacılık Hizmetleri, İlaç ve Tıbbi Malzeme Temini:

Madde 50. Eczacılık Hizmetleri Eczacılar tarafından ilaç üretimi, ilaca ilişkin bireye ve topluma yönelik hizmet üretimi ve ilaca ilişkin bilgi üretimini kapsar. Tıbbi malzeme temini eczacılık hizmetleri içerisinde yer alır. Bu hizmetler Eczacılık Fakültelerinin eğitim, araştırma ve uygulama için açtıkları dışında, sahip ve mesul müdürü Eczacı olan Serbest Eczaneler ve bir Başeczacı sorumluluğunda yürütülen hastane eczaneleri ile verilir. Basamaklı sağlık hizmetlerinin verilmesi sırasında rasyonel ilaç kullanımı ve hasta uyuncu eczacı ve hekim işbirliği ile gerçekleştirilir. Ayaktan tedavi edilen hasta reçeteleri ve yatan hastanın ihtiyacı olup da hastane eczanesinde bulunmayan ilaç ve tıbbi malzemeler serbest eczanelerden temin edilir. Hastane eczaneleri sadece hastanede yatan hastanın ilaçlarını karşılar.

Madde 61 ile ilgili Değişiklik:

Eczacılar

Madde 61. Eczacılar, mesleki hizmet alanları sorumlulukları ve uygulama yöntemleri ileri düzenlemelere sürekli açık, birey ve toplum sağlığının korunması, iyileştirilmesi sürdürülmesine yönelik olarak ilacın, ilaç etken maddesi, tıbbi müstahzar, tıbbi malzeme ve ürünlerin, kozmetiklerin üretimi, denetimi ve tüketim sonrası takibi ile ilgili her aşamada danışmanlık, gözetmenlik, analistlik ve uygulayıcılık ile bunlarla ilgili kurumların yetkililiği ve sorumluluğunu üstlenen faaliyetleri yaparlar. Eczacılar, Bakanlığın belirleyeceği esaslar dahilinde; meslek odalarınınca düzenlenen meslek içi eğitim programlarına dayalı sertifikaya bağlı enjeksiyon, ilk yardım ve optometrislik gibi özelleşmiş mesleki uygulamaları yaparlar, laboratuvar testlerini yapabilirler, özel uzmanlık statüsü gerektiren ihtisasa bağlı laboratuvarları müstakilen açarlar, yetkili ve sorumlu olarak çalışırlar. Eczacılık yapabilmek için bir eczacılık fakültesi veya yüksek okulunu bitirmiş olmak gerekir.

Üçüncü Bölüm: Sağlık Alanındaki Diğer Meslekler:

Madde 69.

a) Sağlık Teknik Destek Meslekleri: Bu grupta Ecza-

cılık teknisyenliği veya teknikerliği adı altında ihdas edilmesi düşünülen mesleki gruba ihtiyaç bulunmamaktadır. Eczacının tanımında ve fonksiyonlarındaki görevleri devredilemeyecek kadar kesin sınırlarla belirtilmiştir. Eczacı her faaliyetinden bizatihi kendisi sorumludur. Dolayısıyla böyle bir mesleğin içerisinde yönlendirme ve denetime tabi olsa bile böyle bir mesleğin içerisinde yönlendirme ve denetime tabi olsa bile böyle bir mesleğin ihdası, yapılacak herhangi bir yanlışlıkta Eczacıya yönelik olacağından mahzurlu görülmüştür. Bu nedenle Eczacılık Teknisyenliği veya teknikerliğinin kanundan çıkarılması uygun müteale edilmiştir.

Madde 75-b 3 ve Madde 76-c, h fıkraları iptal edilmelidir.

Geçici madde 10. Kanun kelimesi ilave edilmelidir. Sağlık Bakanlığının Teşkilat ve Görevleri Hakkında Kanun Tasarı Taslağı

Madde 12. Ecza İşleri Genel Müdürlüğü hakkındaki değişiklik önerisi ve gerekçesi.

Değişiklik Önerisi: İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü

Madde 12. İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğünün Görevleri.

(a) Fıkrası gibi değiştirilmiştir.

(e) Rasyonel ilaç kullanımı ile ilgili çalışmaların, düzeltilmesi ve yürütülmesi,

Bu fıkra sıra değişikliği ile (e) fıkrası olarak adlandırılmıştır. Diğer fıkralar buna göre yeniden sıralanmalıdır.

Gerekçe

Sağlık Bakanlığının teşkilat ve görevleri hakkındaki Kanun Tasarısı taslağında Bakanlık Merkez Teşkilatı Ana Hizmet Birimleri içinde yer alan ECZA İŞLERİ GENEL MÜDÜRLÜĞÜ isminin ilgili Genel müdürlüğün taslakta açıklanan fonksiyonları ile tam uyum sağlamadığı, bir mesleğin adlandırılması şeklindeki ifadenin Genel Müdürlük ismi olarak prensipte kabul edilmediğinin Müsteşar Muavini Sn. Dr. B. Serdar SAVAŞ tarafından 2. Ulusal Sağlık Kongresinin açılışındaki sunuşta açıkça belirtilmiş olmasına rağmen düşünülen bütün alternatif isimlendirmelerde Genel Müdürlük görevlerini tanımlamada eksiklik hissedildiği cihetle Genel Müdürlük isminin İLAÇ VE ECZACILIK GENEL MÜDÜRLÜĞÜ olarak kalmasında genel mutabakat sağlanmıştır. Ayrıca diğer meslek kuruluşlarının İLAÇ VE ECZACILIK GENEL MÜDÜRLÜĞÜ ismine muvafakat ettiklerini, özellikle ECZACILIK isminin bir mesleğin adlandırılmasına yönelik olmayıp Genel Müdürlüğün fonksiyonlarını ifade eden bir tanımlama olduğu konusunda şifahi ve yazılı beyanlar Sağlık Projesi Genel Koordinatörlüğüne sunulmuştur.

1992/4 nolu sayımızda 6-8 Kasım 1992 tarihinde Kuşadası'nda yapılan TEB 27. Dönem II. Bölgelerarası Toplantı tutanaklarını yayınlamıştık. Trabzon Eczacı Odası Başkanı Sayın İsmail Gümrükçü'nün o toplantıda yaptığı konuşmayı gerek içerik olarak yapılan diğer konuşmalardan farklı bir değer taşıması, gerekse içinde bulunduğumuz dönemde en çok gereksinme duyduğumuz bir konu olan demokrasi ve meslek örgütlerine son derece güzel bir bakışı yansıttığı için bu sayımızda ayrıca yayınlıyoruz.

Ecz. İsmail GÜMRÜKÇÜ **Trabzon Eczacı Odası**

Değerli Merkez Heyeti Üyeleri, Manisa Eczacı Odasının sayın yöneticileri, değerli konuklar, değerli meslektaşlarım; hepinize Trabzon Eczacı Odası adına saygı ve sevgiler sunuyorum.

Değerli arkadaşlarım, benden önce konuşan arkadaşları dinledim yine sorunların yakıcı bir biçimde diletildiğine tanık oldum. Öyle ki, aktarılan sorunlar, daha doğrusu yaşadığımız sorunlar görünen o ki, adeta karbon kağıtlı; sürekli bir yıl sonrasına taşıyorlar hatta çoğalıyorlar bile. Nereye kadar sorusunu ben de karbon kağıtlı kıldığım demokrasiyle yanıtlamak istiyor ve bu konuyu bu kürstülerden bir kez daha aktarmayı diliyorum.

Değerli arkadaşlarım, öncelikle demokrasi kavramını tanımlamamız gerekiyor. Demokrasi, akıl ve vicdanla ilgili ahlaki bir sorun değil; tersine, paylaşım ile ilgili bir sorun, yani maddi bir çıkar sorunu. Sınıflı toplumalarda doğaldır ki, haksızlıklar türer. Bunları ikiye ayırabiliriz. İlki, herkesin haksızlık saydığı haksızlıklardır. Örneğin, malınız çalınır, polise gidersiniz, mahkemeye başvurursunuz; ikinci grup haksızlıklar, bazılarının haksızlık görmediği haksızlıklardır. Örneğin; mesleki anlamda biraz önce anılan 40-50 metre kareler, muvazaa, kar hadleri, kamuda çalışan eczacıların konumları, istihdam; bu tür haksızlıklardır. Bu tür haksızlıklar için ne polise, ne de mahkemeye gidebiliriz. Bunlara karşı topluca mücadele vermek gerekiyor; ama, bu mücadele için serbestçe örgütlenilebilmek gerekiyor ki, o mücadele özgürce verilebilsin. Bunun için demokrasiye ihtiyacımız var. Zira, demokrasi, toplumsal haksızlıklara karşı örgütlü mücadele verebilmek özgürlüğüdür. Ne var ki, bugün mesleki yapılanmamız anlamında özerkliğin çok uzağındayız. 1980 sonrası düzenlemelerle 1954'lerdeki mülki amirlerin doğrudan müdahale edebileceği bir yapı içerisindeyiz.

Yasakları koyan paşalar emekliye ayrılmış, yasaklar olabildiğince çağdışılığıyla sürüyor. Bir yanda ağızlarından demokrasiyi düşürmeyen bu koalisyon hükümetiy-

le sürüyor; diğer yanda, bizlerin henüz bir güç odağı olamamamızla, belirli bir bilinçlenme düzeyi yaratamamamızla sürüyor.

Söz iktidardan açılmışken, konuyla örtüşmesi anlamında onun da demokrasi anlayışına yönelik bir şeyler söylemek istiyorum.

Şu son 5-6 ay içinde Sağlık Bakanlığı bizi dinler olmuş. İktidarın, çoğulculuk, katılımcılık anlayışı o ki, bize soru sorduğunda bizi görüş açıklama düzeyine indirmiş. Bunu, bir eczacı olarak ben içime sindiremiyorum. Yani, kabul edilmeyi kabulleneceğiz, ama kendi isteğimizle kendimizi kabullendirmeyi erteleyecek ya da yok sayacağız.

1980'li yıllarda şarkı dinlememiz yasaktı, şimdi dinletiyorlar ve de seviniyoruz. Ama bizler şarkı söylemeyecek miydik? Kaldı ki, ve de öyle ki, devlet tarafından kale alınmayı, kabul edilmeyi, aynı masaya oturmamayı, beklentilerimizin gerçekleştiği gibi, yanlış bir algılamaya neden olması anlamında çok tehlikeli buluyorum. Bunu, resmi otoritenin statükomuzu koruma ya da yasaklara dokunmama kurnazlığı olarak algılıyorum. Zira, bizim görevimiz tek bir güç odağına karşı tüm meslek odalarıyla birlikte çeşitli güç merkezlerini, yani güç odaklarını oluşturma olarak görüyorum. İşte demokratikleşme bununla ilgili bir olay. Ne var ki, bugünkü yapımız, biraz önce de andığım gibi, sürekli müdahaleye açık biçimde varlıklandırılmıştır. Bu yapıyla doğaldır ki, varolan sorunları çözmemiz ve de olası sorunları engellememiz söz konusu değildir. Öyle ki, bu süreçlerde ne kadar söylene durursak duralım; efendim, bizler bu yasaklarla sürekli haksızlığa uğruyoruz. Örneğin, varlık nedenimiz olan ilacın ekonomi politikasında bile etkili olamıyoruz. Bu, doktorların sağlık politikalarında, hukukçuların yargı bağımsızlığı konusunda, mimarların çevre konusunda politika üretmezliğine benziyor diyelim; siyaset yapmakla siyasi mücadele farklı kavramlardır diyelim; siyaset, toplumsal yaşamın ta kendisidir. Tümümüz, yerimiz ve durumumuza göre bu kesitte yer alırız. O anlamda da siyaset yaparız diye söyleyelim. Söz gelimi, bunu evde akmayan su ya da yan-

mayan ampul konusunda göstereceğimiz tepki ya da aktığı ve yandığındaki övgünün, siyasetin ta kendisi olduğunu örnekleyelim, hatta yerginin yanında övgünün olmaması durumunda bir aptallık sendromundan söz edelim. Siyasi mücadeleninse süreci belirleyen mücadeleye olduğunu ve bunun da siyasi partilerin işi olduğunu ve de burada meslek odalarının işi olmadığını aktaralım. Dolayısıyla, siyasetle siyasi mücadeleyi böylece birbirinden ayırmak gerektiğini, ayırmayınca, yasaklamanın toplum yaşamının kendisi olduğunu söyleyelim. Yani, bizim amacımızın siyaseti belirlemek değil, etkilemek olduğunu belirtelim; ama sonuç değişmiyor. Zira hiç değişmedi. Zira, uğratılan bu haksızlıklar, belli kesimlerin elde edebilecekleri çıkarlara ilişkindir. Bu çıkarların sağlanması için bu haksızlıkların varolması gereklidir. Adına varın, rakip sahaya girmenin ofsayt olduğu tek kale maçı deyiverin; işte, maçın adil olması için demokrasi gerekli. Ama, maçın adil olmasını istemeyenler var. Dolayısıyla, maçın adil olmasını beklemek hayli saflık olur. Bu, bize şunu gösteriyor ki, çözüm diye öne sürdüğümüz bu demokrasi de ol demekle olmuyor. Onu bize kimse de vermiyor; verseydi, 1980 depresyonla iktidar olan bu hükümet verirdi. Kaldı ki, verilen de kolayca geri alınabiliyor; ancak, kazanılan geri alınmaz. İşte bizim kazanmamız gerekiyor. Tüm duyarlıklarımızı, bilincimizi, maddi manevi gücümüzü potansiyel kılmamız gerekiyor. Çoğulcu bir katılımın işlemeye başlaması gerekiyor. Daha açık bir deyişle, meslek kuruluşları, sendikalar, demokratik kitle örgütleri gibi

sivil toplum yapılarının andığımız anlamda gırtlaklarına kadar siyasete girmek ve etkinlik sağlamak zorunluluğu bulunuyor. Kaldı ki, ülkemiz eyül yasa ve düzenlemelerinin cenderesinden henüz kurtulamamıştır. Elbette başta 1982 Anayasası olmak üzere, demokratikleşmeyi engelleyen tüm yasaların değişmesi gerekmektedir. Ancak, yasal sistemde ileri düzenlemelere ve çözümlere varmanın da tek başına sorunu çözemeyeceği de unutulmamalıdır. Öyle ki, bunu, biz meslek odaları olarak örgütlülük düzeyimizi geliştirmek ve yeni örgütlenme yollarını açmakla sağlayabiliriz. Nasıl sorusunun ayrıntısız yanıtında öncelikle kendimizi yargılamamız, özeleştiri mekanizmasını çalıştırmamız, ve de örgütlenme konusunda yeni bir tarz denememiz, yani yöneticilikte yürütücülüğe varmamız gerekiyor. Zira, artık, ben seçildim, güç bende vargısı ile yönetimi seçtim, bir dahaki seçime kadar eyvallah vargısının aşılması gerektiğine inanıyorum. Sonuçta şunu söylemek istiyorum ki, tüm bunlardan dolayı kendimizi kabul ettirmek için bir güç odağı olmak zorundayız. Bu odakların, diğer meslek odaları ve sendikalarca kurulması gereklidir. İşte bunun için demokrasi diyoruz ve ona her zamankinden daha fazla gereksinme içinde olduğumuz vurguluyoruz. Sorunsuz değil, ama sorunları en aza indirgenmiş bir eczacılığa kavuşabilmemiz için demokrasi saflarında yer almaktan başka bir çaremizin olmadığını düşünüyorum.

Beni dinlediğiniz için teşekkür ediyor, hepinize saygı ve sevgiler sunuyorum.

İLAÇ DENETİMİ VE İLAÇ ARAŞTIRMALARI ALANINDA ÇAĞDAŞ ÖRGÜTLENME MODELLERİ:

Devlet İlaç Kurumu ve Türkiye İlaç Araştırmaları Kurumu

Ecz. Pınar BULUT*

1. Kamu Eczacıları Kurultayı 21-22 Mart 1992

Sonuç bildirgesi-Madde 18: Devlet İlaç Kontrol ve Araştırma Enstitüsü kurulmalıdır.

1. Ulusal Sağlık Kongresi 23-27 Mart 1992

İlaç Kontrol ve Denetim Grubu Raporu:

Öncelik 1-ilaçların ruhsatlandırılması, denetimi, kontrol ve diğer hususlarda lojistik desteği sağlamakla görevli Özerk Devlet İlaç Enstitüsü başta olmak üzere konu ile ilgili tüm yasal düzenleme hazırlıklarına ivedilikle başlanmalıdır.

2. Ulusal Sağlık Kongresi 12-16 Nisan 1992

İlaç Kontrol ve Denetim Grubu Raporu:

Aksiyon planları-1: İlaç kontrol ve ruhsatlandırılmasının, Ulusal Sağlık Akademisi ile koordine bir çalışma ile Devlet İlaç Kurumu tarafından düzenlenmesi gerekir.

Yukarıdaki kararlardan anlaşıldığı gibi, gerek kamu eczacıları, gerekse ulusal sağlık politikasını belirleyen uzmanlar, ilaç denetimi konusunda özerk bir Devlet İlaç Kurumu kurulmasında fikir birliği içindedirler. Ancak kongre kararlarının yaşama geçirilememiş olması, 1994 yılında da muhtemelen yapılacak 3. Ulusal Sağlık Kongresinin en önemli kararlarından birisinin Devlet İlaç Kurumunun kurulması önerisi olacağını gösteriyor.

Çağdaş teknoloji toplumlarını yakalayabilmemiz için ülkemiz kalkınma için mevcut olan maddi kaynaklarını ve insan gücünü son derece akılcı kullanmak zorudur. Ülkemizde ilaç alanında oldukça ileri düzeyde bir bilgi birikimi ve oldukça gelişmiş bir sanayi vardır, ancak teknoloji üreten aşamaya ulaşmamız için bu kaynakların dağınıklığından kurtulup, doğru örgütlenme biçimi ile seferber edilmesi kaçınılmazdır. Bu amaçla üçgenin bir köşesinde ilaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü, diğer iki köşesinde Devlet İlaç Kurumu ve Türkiye

İlaç Araştırmaları Kurumu bulunan bu örgütlenme modeline ait temel ilkeler aşağıda belirtilmiştir.

Devlet İlaç Kurumuna Dair Temel İlkeler:

Amaç: İdarenin ilaç alanındaki gücünün, doğrudan etkin ve bağımsız çalışan bir ilaç kontrol örgütüne bağlı olduğu Dünya Sağlık Örgütü tarafından belirtilmiştir. Dünya Sağlık Örgütü bu amaçla az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkeler için modeller önermiş ve bu kuruluşların asgari koşullarını belirlemiştir. Ancak ilaç sanayi ve diğer bakımlardan bu ülkelerden daha ileri olan ülkemiz için DSÖ'nün temel ilkeleri üzerinde, fakat Avrupa Topluluğundaki benzerleri gibi daha ileri imkanlara sahip bir kurum oluşturulması zorunludur.

Kuruluş: İlaçta devlet kontrolü zorunlu olduğundan Sağlık Bakanlığı bağlı kuruluşu statüsünde olmalıdır. Kurumun ulusal sağlık politikasına uyumlu faaliyeti, İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü ve Yardımcısı ile Kurum Başkanının ve Bakan tarafından seçilecek dört ana hizmet birim müdürünün bulunacağı 7 kişilik bir yönetim kurulu tarafından yürütülmelidir.

Görevler: Kurum beşeri ve veteriner ilaç, tıbbi ve cerrahi malzeme ile kozmetik ürünlerin ruhsata esas kontrolleri ile piyasa kontrollerini ve kamu kuruluşları tarafından satın alınan bu gibi ürünlerin kontrollerini yapacaktır. Ayrıca mevzuat uygun olduğu takdirde kurulacak denetleme kurulu ile son derece teknik bir iş olan bu ürünlerin üretim yerlerinin iyi imalat uygulamaları açısından denetimleri yapılabilir. Keza Türk Farmakopesi çalışmalarını yürütebilecektir.

Mali Kaynaklar ve Kolaylıklar: Kurumun hizmetleri referans nitelikte olduğundan ve bu ürünlerin kalite kontrolü sonucunda vereceği kararlara göre idarece işlem yapılacağından en gelişmiş cihaz ve malzeme donanımı ile iyi yetişmiş personel istihdamı zorunludur. Bunların sağlanması ise mali bakımdan bağımsızlık ve sağlam gelirlerle sahip olmakla mümkündür. Genel bütçe ödenekleri yanında halen 5 milyar liraya yakın olan analiz ücretleri kuruma yeterli mali kaynak sağlayacaktır.

* Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı, İlaç ve Kozmetikler Araştırma Müdürlüğü, Ankara

Eğitim: Her alanda olduğu gibi bu konuda da öngörülen hedeflere ulaşma, bilimsel gelişmeyi sürekli takip edecek ve buna ayak uyduracak insan gücüne bağlıdır. Bu hedefe ulaşmak için ise, kurumda planlı ve programlı bir eğitim verilerek bu alanda çalışan insan gücünün ileri düzeyde yetiştirilmesi sağlanmalıdır. Bu husus amaçlar için vazgeçilmez ön koşuldur.

Türkiye İlaç Araştırmaları Kurumuna Dair temel İlkeler:

Amaç: Çağdaş teknoloji toplumlarını yakalayabilmemiz için araştırma ve teknoloji geliştirme aşamasına geçmemiz zorunludur. Bu amaçla ülkemiz kalkınma için mevcut olan maddi kaynaklarını ve insan gücünü son derece akılcı kullanmak zorundadır. Araştırma çalışmaları son derece gelişmiş cihazlar ve kalifiye insan gücü gerektirdiğinden halihazırda bir sanayi kuruluşunun bu işin altından kalkması çok zor olup, bu amaçla sanayinin kaynaklarını organize edilmesi sağlanmalıdır. Keza bilimsel bilginin gelişmesi sonucunda ilaç sanayinin önüne haklı olarak idareden çeşitli talepler gelmekte, kalite standartları daha yükseğe çıkarılmaktadır. Bu talepler dün stabilite konusunda idi, bugün biyoyararlanım konusunda olma yolundadır, yarın stereoisomerizm veya henüz akla gelmeyen başka konularda olacaktır. Bu bilimsel taleplerin yerine getirilmesinde sanayiye yardımcı olacak olan bu kurumdur. İdare açısından ise, bu kurumda çözüme ulaştırılan talepler, geçerli ve güvenilir çalışmalar olarak kabul edilecektir.

Kuruluş: Kalkınma için her çevre tarafından üniversite ile sanayi arasında işbirliği olması gerektiği yıllardır ifade edilmektedir. Ancak bu işbirliğine uygun bir örgütlenme modeli kurulamadığından bu ilke hayata geçirilememiştir. Bu kurum ise üniversite-sanayi işbirliğini sağlayabilecek bir model olup, idareden ve sana-

yiden tamamen bağımsız olmalıdır. Bu bağımsızlığı sağlamak için ise atama yoluyla değil; devletin (Sağlık, Sosyal, Güvenlik, Millî Savunma gibi bakanlıklar, Devlet Planlama, TÜBİTAK, Sosyal Güvenlik Kuruluşları gibi kuruluşlar), Üniversitelerin (Eczacılık, Tıp ve Veteriner Fakülteleri) ve Sanayinin (Sanayi ve Ticaret Odaları) temsilcilerinden oluşan bir Genel Kurul tarafından seçilen Yönetim Kurulu tarafından idare edilmelidir.

Görevler: Asli görevi olan araştırmaların önüne diğer hizmetlerin geçmemesi için, kalite kontrol gibi rutin hizmetlerle uğraşmamalıdır. Kurum ilaç sanayine bilimsel yönden pratik ve teorik destek vermeli, bu amaçla çeşitli konularda konferanslar, simpozyumlar, uygulamalı kurslarla bilimsel yönden bilgi aktarımı sağlamalı ve modern ilaç sanayinde yapılması gereken preformülasyon, stabilite, biyoyararlanım, metot geliştirme, yeni molekül keşifleri ve bununla ilgili biyolojik çalışmalar gibi sanayi taleplerini projelendirerek çözmeye çalışmalıdır.

Mali Kaynaklar: Kurumun sağlam mali kaynakları olmalıdır. Bu amaçla hem genel bütçe ödeneği ve ilaçtan alınan KDV'nin bir kısmı aktarılacak devlet katkısı sağlanmalı, hem de ilaç fiyatının bir kısmı araştırma fonu olarak belirlenerek halk ve sanayi desteği sağlanmalıdır. Kurum mali kaynaklarını serbestçe kullanabilmeli ve araştırmaları yürütecek personeli yurt içinden veya yurt dışından istihdam edebilmelidir.

Sonuç olarak ilaç denetimi ve ilaç araştırmaları alanlarında çağdaş toplumlar düzeyine ulaşmak için yeni örgütlenme modelleri geliştirerek maddi kaynaklarımızı ve insan gücümüzü akılcı olarak değerlendirmek zorundayız. Bu amaçları gerçekleştirmek için idare tarafından derhal bir komisyon oluşturulmalı ve gereken yasalar hazırlanmalıdır.

Biyoyararlanım ile ilgili temel kavramlar

Prof. Dr. İlker KANZİK*

1. Giriş

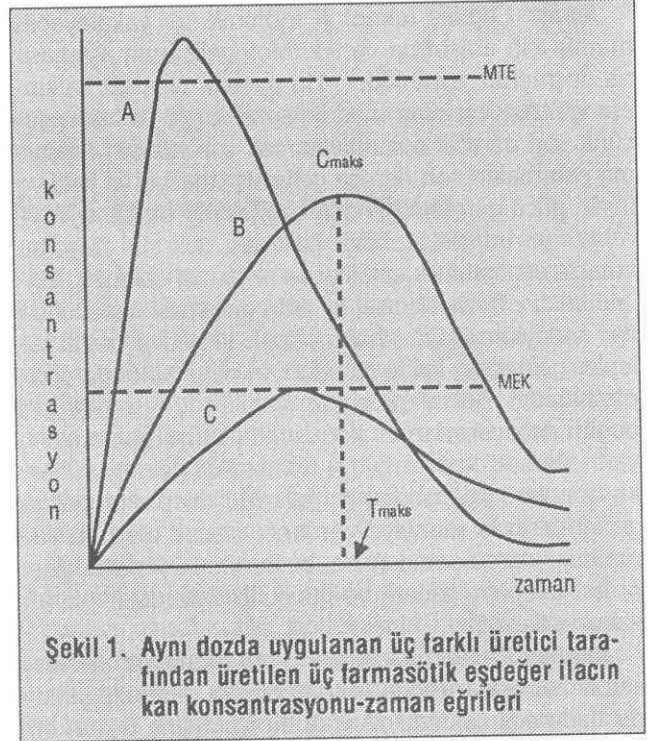
Bu yüzyılın başından itibaren, yoğun teknolojik gelişmelere paralel olarak bitkisel infüzyon veya çaylardan, ilaç olarak tanımlanan, belli miktarlarda etken madde içeren, stabil ve saf formülasyonlara geçilmiştir. Bütün bu olumlu ve hızlı gelişmelere karşın, altmışlı yıllara kadar aynı etken maddenin eşit dozlarını içeren tüm farmasötik şekillerin, klinikte kullanıldıklarında eşit potense sahip olacaklarına ilişkin yaygın bir kanı vardı. Ancak, terapötik etkinlik için tek kriterin kimsasal madde miktarı olmadığı, zorunlu tüm yasal standartlara uyulduğu halde terapötik olarak hiçbir etkinliği olmayan formülasyonların üretilip pazarlanabileceğinin öğrenilmesi, olaya yeni boyutlar kazandırmıştır. Bu gerçeklerin gözlenmesinden sonradır ki bir farmasötik şeklin sadece etken maddeyi tam olarak içermesinin yeterli olmadığı, hastaya uygulandıktan sonra bu etken maddeyi, gereken süre içinde salıverebilecek özellikleri de taşıması gerektiği anlaşılmıştır. Ayrıca bu arada, farmasötik şekillerden etken maddenin salıverilme hızının optimum terapötik bir etki oluşturmaya yetecek düzeylerde olması gerektiği de belirlenmiştir. Örneğin, oral olarak uygulanan bir ilacın %100'ü absorbe olabildiği halde, salıverilme hızının çok yavaş olması nedeniyle kandaki konsantrasyonu hiç bir zaman yeterli düzeylere ulaşmadığı için etkisiz kalabilmektedir. Aksine, salıverilme bazı şekillerde o derece hızlı olmaktadır ki hastada toksik etkiler ortaya çıkabilmektedir (Şekil 1). Bütün bu gözlemler ve bulgular "**biyoyararlanım**" denilen yeni bir kavramın ilaç dünyasına gimesiyle sonuçlandı.

Bu derlemede biyoyararlanım ve biyoeşdeğerlilik ile ilgili temel kavramlar^{19,20} üzerinde durulacak ve bu konudaki uygulamalar özellikle Avrupa Topluluğu (AT) ve Food and Drug Administration (FDA)'nın kuralları gözönünde tutularak tartışılacaktır.^{1,2}

2. TANIMLAR

Biyoyararlanım ve ilgili terminolojiyi tanımlamadan önce farmasötik şekillerle ilgili bazı tanımlar yapılacaktır.

* GÜ Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı Başkanı



Şekil 1. Aynı dozda uygulanan üç farklı üretici tarafından üretilen üç farmasötik eşdeğer ilacın kan konsantrasyonu-zaman eğrileri

2.1. Farmasötik Eşdeğerler

Aynı veya karşılaştırılabilir standartlara uyan aynı etken madde(ler)yi, aynı miktarda ve aynı dozaj şeklindeki içeren ilaçlar farmasötik eşdeğerdir.

Farmasötik eşdeğer ilaçlar, miktar, kalite, saflık ve kimyasal yapı özellikleri bakımından aynı veya benzer standartlara uymak zorunda olmalarına karşın renk, tad, şekil, ambalaj, içerdikleri prezervatifler ve miyad açısından farklı olabilirler.³ Saflık, kalite, dozaj, etiket ve ambalaj ile ilgili yasal standartlar farmakopelerle belirlenmiştir. Bu resmi kitaplarda ilaçlar için ayrıntılı tanımlama ve deney teknikleri ile dissolüsyon standartları da verilmiştir. Yardımcı maddeler ve/veya üretim proseslerindeki farklılıklar daha hızlı veya daha yavaş dissolüsyon ve/veya absorpsiyona neden olabileceğinden farmasötik eşdeğerlilik her zaman biyoeşdeğerliliği yansıtmaz.

2.2. Farmasötik Alternatifler

Farmasötik alternatifler aynı etken maddeyi içeren

Sunuş

HASTANE FORMÜLERİ

Hastane Formüleri, bir hastanenin klinik tanımlarını yansıtan ve de sürekli gözden geçirilmesi gereken bir "İlaç Kataloğu"dur.

Hastanede kullanılan terapötik ve diagnostik ajanların temini, üretimi, saklanması, dağıtım ve kayıtlarının tutulması ile görevlendirilmiş bulunan hastane eczacısı, aynı zamanda ilaçların kullanılmasından da sorumludur. Günümüzde, eczacıların konusunun yalnız "ilaç" olmadığı, konusu hasta-ilaç olan klinik fonksiyonları da bulunduğu bilinmektedir. Bizler, hastane eczacıları, bu anlayıştan yola çıkarak:

- İlaç ve Eczacılık Komitesi tarafından kullanımı onaylanmış ilaçlar konusunda sağlık personelinin bilgilendirilmesi,
- Hastanede amaç dışı ve yanlış ilaç kullanımının önlenmesi,
- Giderek, rasyonel ilaç kullanımının uygulamaya konulması, yolunda çaba harcamaktayız.

Rasyonel ilaç kullanımı:

Hastanemizde, bütün dünyada olduğu gibi, ilacın tedavi harcamalarındaki payı günden güne artmakta ve bu artışlar da hasta tedavi maliyetini yükseltmektedir. Bugün hastane bütçesinde oldukça geniş ve anlamlı bir yer tutan ilaç harcamalarının azaltılması ve tedavi maliyetinin düşürülmesi yoluna gitmek gerektiği anlaşılmıştır. Böylece, cost-effective/cost-benefit ilaç kullanımının uygulamaya konulması, kaçınılmaz olmaktadır.

Cost-effective ilaç kullanımı çalışmaları ise, önce kliniklerin hastalıklara göre tedavi politikalarını saptaması, yani tüm hastaneye kabul edilmiş reçete ve alternatif tedavi şekillerini belirlemesi ile başlayacaktır.

Formüler Sistemi'nin amaçları:

- İlaç kullanım prosedürleri konusunda sağlık elemanlarına bilgi vermek
- Hastanede kullanılan ilaçlar konusunda temel terapötik bilgiler vermek (Kullanım biçimi, dozaj, yan etki, etkileşme, vs.)
- Önemli bazı terapötiklerle ilgili tablo ve listeleri kullanıma sunmak
- Hastanede üretilen bazı majistral ilaçların listesini vermek

El altında böyle bir kitapçığın bulunması, hasta başındaki hekime kolaylık sağlayacak ve zaman kazandıracaktır inancını taşımaktayım.

Hastanelerde bu işlevleri yürütebilmek için de, hastane eczanelerinin günümüz koşullarında yetki ve sorumluluk sınırlarının belirlenmesi, eczane bölümlerinin çeşitli donanımlar ve iyi yetişmiş elemanlarla desteklenmesi gerektiğini, bir kez daha vurgulamayı görev biliyorum.

Necla DİNLER
Başeczacı

Antiseptikler- Dezenfektanlar

- Antiseptikler** : Canlı doku üzerindeki bakteri gelişmesini inhibe eden maddelerdir.
- Dezenfektanlar** : Cansız çevredeki mikroorganizmaları öldürmek için kullanılan maddelerdir.
- Jermisid** : Her iki ilaç türüne verilen ad.
- Jerm** : Hastalık etkeni mikroorganizma.
- Sterilizasyon** : Bakteri ve sporların tamamen yok edilmesi işlemidir.

DEZENFEKSİYON METOTLARI

- 1) Temizlik
- 2) Isı
- 3) Kimyasal ajan

İlk tedbir çok iyi temizlik ve ısıdan faydalanmaktır, gerekirse kimyasal ajana başvurulabilir.

Genelde dezenfeksiyonda atılacak ilk adım iyi bir temizlik yapmaktır. Eğer hastanenin bütün mutfakları, yıkama yerleri ve tuvaletleri kimyasal dezenfektan kullanmaksızın daima temiz bulundurulursa hastanemiz hastalarımıza sunacağımız en sağlıklı yerler olacaktır. Isı canlı doku hariç herşeyin dezenfeksiyonu için güvenli ve basit bir uygulamadır. Sıcak su ile mekanik bir temizlik çok iyi bir dezenfeksiyon sağlar.

Birçok kişi dezenfeksiyon denildiğinde sadece kimyasal maddelerle yapıldığına inanır. Oysa bir bulaşık yıkaması bile bir dezenfeksiyondur.

Kimyasal dezenfektanlar, ancak uygun ve doğru olarak kullanıldığında faydalıdır. Yanlış uygulamalar büyük tehlikelere neden olabilir.

Kimyasal dezenfektanların, temizlik maddesi olmadığı bilinmelidir. Temizlik için kullanılmadığı gibi, eğer kirli yüzeylere tatbik edilirse bir kısmı inaktif hale geçebilir. Ancak temiz yüzeylere uygun bir kimyasal dezenfektan, doğru olarak tatbik edildiğinde, önceki temizliğin dezenfeksiyon etkisini arttırdığı bilinmelidir.

Kimyasal dezenfektan için daha çok tavsiye edilen yerler; tuvalet, banyo, temizlenmiş mutfak, ameliyat odası, dializ üniteleri, yoğun bakım odaları gibi yüksek risk taşıyan bölgelerdir. El temizliğinde de çeşitli antiseptik maddeler kullanılmaktadır.

DEZENFEKTANLARIN AKTİVİTESİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER:

1- Dezenfekte edilecek materyalin özellikleri
Kimyasal olarak en iyi dezenfekte edilen yüzey, düzgün, pürüzsüz, temizlenebilen yüzeydir.

2- Mevcut mikroorganizma sayısı ve türü
Mikroorganizmanın kontaminasyon düzeyi ne kadar yüksek olursa öldürülmesi de o kadar uzun zaman alır. Mikroorganizmanın cinsi de önemlidir. Örneğin 100 sporu öldürmek için geçen süre 100 stafilokok öldürme süresine göre daha uzundur.

3- Organik maddelerin miktarı
Kan, müküs ya da dışkı; alet veya cihaz üzerinde bulunabilir. Bunlar;
1- Dezenfektanın yüzeye penetrasyonunu engelleyebilir.
2- Dezenfektan içinde bulunan kimyasal maddelerle reaksiyona girerek dezenfektan etkisini azaltabilirler.

4- Kullanılan dezenfektanın türü ve konsantrasyonu
Amaca göre uygun dezenfektan seçilir ve uygun konsantrasyonda kullanılır.

5- Zaman ve sıcaklık
Amaca uygun dezenfektan madde belirtilen süre ve ısıda kullanılmalıdır. İstenen zaman ve ısıdan uzaklaştıkça beklenen etki görülmez.

Sıcaklığın artması belirli bir oranda dezenfektanın etkisini artırır. Ancak sıcaklık fazla yükseltildiğinde dezenfektanın içindeki kimyasal maddeler degradasyona uğrayarak toksik etki gösterirler.

EL YIKAMA

Hastane infeksiyonu insidensinin düşürülmesi için alınacak ilk tedbir "EL YIKAMA"dır. İyi bir el yıkama Hastane İnfeksiyonunda %50'lik düşüş sağlayabilmektedir. Su ve Sabunla yapılan etkili bir el yıkama el florasındaki mikroorganizmaları mekanik olarak uzaklaştırarak, sayıca azalması ile birlikte bakteriyostatik bir etki sağlar.

Hijyenik el yıkama: Ellerin çeşitli bölgelerindeki bakteri sayısı el sırtında 2000/cm², avuç içinde 4000/cm², bilekte 6000/cm² dir. Araştırmalar sonucu, yıkama sırasında ellerin bazı bölgelerine yeterli özen gösterilmediği anlaşılmıştır. Parmak uçları ve avuç çizgileri gibi bölgelerin daha az yıkandığı tespit edilmiştir. Eller su ve sabunla 15"-30" sürede yıkanmalıdır. Bunun yanında bir antiseptik ajan kullanılması her zaman tavsiye edilir.

Cerrahi el yıkama: Antimikrobik ajanlarla yapılan

el yıkamada mikroorganizmaların öldürülmesi veya gelişmelerinin durdurulması amaçlanır.

Ameliyattan önce, eller antiseptik solüsyon'lar ve özel fırça yardımıyla yakınırılır. Ellerin uzun süre fırçalanması deride kolayca enfekte olabilen sıyrıklara yol açar. Fırça uzun süre kullanılmamalıdır.

El hijyeninde kullanılan solüsyonların tümü deri antiseptisinde de kullanılır.

KATYONİK DETERJANLAR

(Benzalkonium clorür, Klorheksid, Setrimid, Dodecylidimethyl ammonium)

Bunların pseudomonas türlerine etkileri çok azdır. Bundan dolayı bu solüsyonlar pseudomonas ile kontamine olabilirler.

Sabunlar ANYONİK DETERJAN'dırlar. Katyonik deterjanlarla bir arada bulunduğu tuz teşkil ederler ve beklenen dezenfektan etki görülmez. Plastik ve lastikten yapılmış kaplarda muhafaza edilmemelidir.

Katyonik deterjanların özellikleri:

- 1- Sabunlarla inaktive edilir.
- 2- İyot, KMnO₄, Ag tuzları, ZnSO₄ ile geçimsizdir.
- 3- Ortamdaki organik madde etkinliklerini azaltır.

TIBBİ VE CERRAHİ MATERYALLERİN KATEGORİLERİ

Enfeksiyon oluşturma riskine bağlı olarak bu aletler ve cihazlar üç grupta incelenir.

1- Kritik aletler

Kontamine olduğu takdirde enfeksiyon oluşturma riski çok yüksek olan aletlerdir. Çünkü bu aletler direkt olarak insan vücudu, kan ve steril alanlarla temas ederler.

Bunlara örnek olarak, scalpeller, transfer forsepsleri, kardiyo kataterler ve implant'ler verilebilir.

Bu aletlerin uygun yöntemlerle sterilize edilmesi şarttır.

2- Yarı kritik aletler

Enfeksiyon riskine göre yarı kritik olan aletlerdir. Bunlara örnek olarak flexible fiberoptikler, endotrakyaller, aspiratörlerin tüpleri, sitoskoplar ve üriner kateterleri verilebilir.

Bunlar vücut yüzeyine penetre olmadan mukoza membranıyla temas eden aletlerdir.

Bu aletlerin genellikle sterilize edilmesi ya da yüksek dereceli dezenfektan ile muamele edilmesi gerekir.

3- Kritik olmayan aletler

Bunlar genellikle hastaya direkt olarak temas etmeyen, eğer temas ederse yaralı olmayan cilde temas eden

aletlerdir.

Örnek olarak yüz maskeleri, nemlendiriciler, x ışını cihazı ve cerrahi makaslar verilebilir.

Enfeksiyon oluşturma riskleri çok düşüktür. Bu yüzden aletin cinsine göre düşük veya orta dereceli dezenfektan ya da sıcak su ve deterjan ile temizlenir.

DEZENFEKSİYON DÜZEYLERİ

1- Yüksek dereceli dezenfeksiyonlar

Bazı kritik aletler yüksek sıcaklıkta bozulabilir. Bu yüzden kimyasal germisidlerle dezenfekte edilmesi gerekir. Bunlar en büyük etkilerini bakteri endosporları üzerinde gösterir.

Eğer konsantrasyon ve aletle temas süresi yeterli ise bu dezenfektan bir sterilant etkisine sahip olabilir.

Örnek: %2 Gluteraldehit

2- Orta dereceli dezenfeksiyonlar

Bakteri endosporlarının çoğunu 5-12 saatte öldürmez ama tüberküloz basillerini inaktive edebilir. Bu dezenfektanlar ayrıca bakteri ve mantarlara da etkilidir.

Örnek: %70 - %90 etanol,

Tendüriyot
Chlorlu tabletler
İodoform

3- Düşük dereceli dezenfeksiyon

Bu tür dezenfektanlar vegetatif bakteri ve bazı virüsleri etkileyebilir.

Bakteri endosporları, Tbc basilleri ve bazı virüslere etkili olmayabilirler.

Örnek: Katyonik deterjanlar

GERMİSİD AKTİVİTENİN DERECELERİ

Bakteri	Vegatatif	Tbc	Sporlar
Yüksek dereceli dez.	+	+	+
Orta dereceli dez.	+	+	±
Düşük dereceli dez.	+	-	-

Kaynak: 1 İstanbul Tıp Fakültesi Hastane Enfeksiyonu 1. Kongresi, Kongre Kitabı 1992
2 ANKEM Dergisi 4 (No 3): 364-371, 1990
3 H.Ü. Farmakoloji Öğuz KAYAALP, 1988

● Hazırlayan: Ecz. Emine ŞENTÜRK

GLUTARALDEHYDE

Glutaral, Glutaric Dialdehyde,
Pentane-1,5-dial, $C_5H_8O_2=100,1$

Sıvı, su ve alkolde çözünür. Sudaki solusyonları zayıf asit özelliktedir. Serin yerde muhafaza edildiğinde uzun süre stabl kalır. Alkalen solusyonları hızla aktivitesini kaybeder. $pH=7,5-8,5$ arasında tamponlandığı zaman, en az 2 hafta stabl kalır.

TOKSİK ETKİLERİ: Glutaraldehit, deri ve mukoz membranlara, formaldehitten daha az irritandır. Ancak hassasiyete sebep olabilir. Bundan dolayı, deriyle tekrar tekrar temas etmesinden kaçınılmalıdır. Glutaraldehit solusyonu 160 hastanın sırtına %1'lik, avuç içine %2'lik, ayak tabanına %10'luk konsantrasyonlarda 48 saat süreyle uygulandığında, hiçbir allerjik ve toksik reaksiyon gözlenmemiştir. Deride hafif kahverengi renk değişikliği olmuş, fakat parmak arası maserasyonla bile herhangi bir irritasyon gözlenmemiştir.

KULLANILIŞ: Glutaraldehit gram (+) ve gram (-) bakterilerin vejetatif şekillerine karşı süratle etki eder. Aside dirençli bakteriler, bakteri sporları bazı mantarlar ve virüslere karşı da etkilidir. Sudaki solusyonları asidik pH değerlerinde daha stabl olmasına rağmen $pH: 7,5-8,5$ arasında optimum aktivite gösterir. $pH: 7,5-8,5$ 'a tamponlanmış %2'lik sulu solusyon; endoskopik aletlerin, termometrelerin, lastik ve plastik malzemeler, ısı ile sterilize edilemeyen diğer aletlerin sterilizasyonunda kullanılır. İyi temizlenmiş aletlerin çabuk dezenfeksiyonu için solusyon içinde 15-20' sürede bırakılması yeterlidir. Fakat sterilizasyon 3 saatte sağlanabilir.

ALETLERİN DEZENFEKSİYONU: Sodyumbikarbonat ile $pH=7,5-8,5$ 'a tamponlanmış %2'lik glutaraldehit solusyonu; yüzey aktif madde, antikorozyf bileşik, paslandırmayan boya içerir. Bu solusyon sporlu bakterileri 2'da, Mycobacterium Tbc'u 10' içinde öldürür. %2 glutaraldehit solusyonunun bakterisit ve sporisit aktivitesi, yaklaşık olarak %8 formaldehit solusyonuna eşittir. Bu solusyon, metallere korozyf olmayıp, lensleri ve onların birleşim yerlerini, lastik, plastik ve alüminyum kısımları bozmaz, kanı pıhtılaştırmaz. Hafif-orta hayvanlara toksik, deriye hafif irrtan, fakat gözlerle şiddetli irrtan özelliğindedir. Aynı dezenfektan etkiyi gösteren konsantrasyonlarda, formaldehite göre daha az irrtandır. Hassas plastik aletler glutaraldehit solusyonu içinde 10 saat kadar bırakıldığında üzerlerinde aldehit kalıntısı oluşur.

FORMALDEHİT SOLUSYONU

Formalin, Formol

% 34-38 Formaldehit solusyonu, formaldehitin, katı paraformaldehite polimerize olmasını geciktiren metil alkol içerir. Bu solusyon; yakıcı lezzette, keskin, irrite edici kokusu ile karakteristik renksiz bir sıvıdır. 1 ml'deki ağırlığı 1.08 gr'dır. Su ve alkolle karışabilir. Kloroform ve eterde karışmaz, Amonyak, jelatin, fenol ve oksitleyici ajanlarla geçimsizdir. Hava geçmez kaplarda, orta-ılık yerde (15° 'nin üstünde saklanır. Saklama sırasında hafif beyaz bir tortu oluşabilir. Soğuk yerde muhafaza edilirse, bu tortu daha çabuk oluşur.

TOKSİK ETKİLERİ: Formaldehit zehirlenme belirtileri: Kusma ile beraber şiddetli karın ağrısı, anüri, sinir sistemi depresyonu ve komadır. Dolaşım yetmezliğini takiben ölüm meydana gelir. Daha hafif vakalar asidozis ve akut nefritle sonuçlanabilir. Çok az ölüm görülmüş olmasına rağmen, ölüm ilk 24-48 saat içinde oluşur. Bir erişkin için 30 ml'lik miktar öldürücü olabilir. Formaldehit buharlarının inhalasyonu, solunum sisteminde yoğun irrtasyonlara, bronşit ve pnömöniye yol açabilir. Deri üzerine formaldehit tatbik edilmesi, hassasiyet reaksiyonları meydana getirir. Max müsaade edilen atmosferik konsantrasyon 2 ppm'dir.

TOKSİK ETKİLERİN TEDAVİSİ: Mide aspirasyonu ve lavaj ile boşaltılmalı veya kusma sağlanmalı, diltü (1/80) oranında Amonyak çözeltisi ve sedatif verilmelidir. İntravenöz sodyumbikarbonat verilerek metabolik asidoz düzeltilir. Formaldehit ve formik asiti uzaklaştırmada hemodializ etkili olur.

KULLANILMASI: Formaldehit solusyonu: vejetatif bakteriler, mantarlar ve çeşitli virüslere karşı etkili bir dezenfektandır. Fakat sadece bakteri sporları ve aside dirençli bakterilere karşı zayıf etkilidirler. Proteinlerle reaksiyona girmesi, mikroorganizmalara karşı aktiviteyi azaltır. Isı arttırılırsa, sporosidal etki de artar, yüzeylerdeki penetrasyon gücü az olup, hızla yoğunlaşarak polimerize olur. Gaz formaldehit, mikroorganizmalar üzerindeki nem tabakasında çözünerek etkenlik göstermektedir. Pratikte nem oranı %75 olmalıdır.

Formaldehit sağlam deriye uygulandığında, epidermisi sertleştirir, beyazlaştırır ve lokal anestetik etki yapar.

%3 Formaldehit solusyonu el ayasında ve ayak tabanındaki siğillerin tedavisinde kullanılmaktadır. Ayak terlemesi; 3k gliserel veya 5-10 k alkol içine 1 k formaldehit tatbik edilerek tedavi edilebilir. Fakat bazı durumlarda hassasiyet reaksiyonları oluşabilir.

Hidatik kistlerin ameliyatla çıkartılmasından sonra, %05-2'lik sulu Formaldehit solusyonu Scolice'leri öldür-

mek için kavite irrigasyonunda kullanılabilir. Genelde mukoz membranlar için çok irritandır. Ancak diş etlerini sertleştirici ajan ve antiseptik olarak ağız yıkamalarında kullanılmıştır. Formaldehit solusyonu; odaların dezenfeksiyonunda sprey şeklinde veya solusyonun sıcak ortamda gaz haline geçmesi suretiyle kullanılmaktadır.

Formaldehit solusyonu metalleri ve kumaşları bozamaz. Fakat başka güvenilir sterilizasyon şekilleri mümkün olduğu takdirde bu usul kullanılmamalıdır.

Battaniye ve yatakları dezenfeksiyonu için gaz formaldehit kullanılmaktadır. Dezenfekte edilecek materyaller tarafından absorblanabilen miktarda formaldehit solusyonu kullanılmalıdır.

Tuzlu %10 Formaldehit solusyonu, patolojik örnekleri korumak için kullanılır. İdrar muhafazasında preservatif olarak kullanılması uygun olmaz. katı formu istenen yerlerde, paraformaldehit kullanılır.

ALETLERİN DEZENFEKSİYONU: Formaldehit, etilen oksitle mukayese edildiğinde, düşük derecede gaz halinde, etkili bir sterilizan ajandır. Dar tküplere etkisi zayıftır, kumaşlar, plastikler ve aletlerin pek çoğuna zarar vermez. Derin penetrasyon için 80°'de 2 saat, yüzeysel penetrasyon için 70°'de 2 saat tutulur. Havası boşaltılmış otoklav hacminin her ft³'ü için %38'lik Formaldehit solusyonundan 5 ml kullanılır.

I- YER DEZENFEKTANLARI

PRESEPT-TAB.	Sodyumdikloroisosiyanat (NaDcc)	
HYTOX CHLOOR T	" "	
BACTERANİOS-D:	Glyoxal -	10 g
	Formaldehid-	18g
	Glutaraldehit-	25g
	Chlorur de dodecyl dimetyl amonyum	80g
BURATON 10 F:	Glyoxal	140g
	Formaldehit	90g
	Glutaraldehyd	20g
	2-Etilheksanol	5g
LYSOFORMİN	Formaldehit	6g
	Glutaraldehyd	1.8g
COMBİ	Benzalkonyum Klorit	%5
	Gluteraldehit	%6
	Didesil-dimetil-amonyum klorit	%3

II- ENDOSCOPLARIN DEZENFEKSİYONU

%2 Glutaraldehit içeren:	STERANİOS, GLUTAREX, CİDEX
LYSOFORMİN	Glioksal 7,5g
3000	Glutaraldehid 9,5g
	Didesildimetil amonyum chl. 9.6g
SPORICIDİN	Alkaline glutaraldehit-1- Fenat 4,5 g
GİGASEPT	Formaldehit 4,5 g
	Dimetoxytetrahidrofuran 4,5 g
	Succin dialdehyde 6,5 g

III- YÜZEY ve CİSİMLERİN DEZENFEKSİYONU (AEROSOL)

ANİOSPİY 41	Etanol	%41
	Formaldehyde glyoxal	
	gyutaraldehid	
	Dodecyldimethyl ammonium chl	
CHLORİSPRAY	Formic aldehit	
	Digluconat klorhoksidin	
	Didecyldimetil amonium chl.	
	Glutaraldehit	
AERODESİN 2000	1- propanol	32,5g
	Etanol	18g
	Glutaraldehid	0,1g
SUPERFİCİD SPRAY	Etanol	%30
	2- propanol	%13,1
	Formaldehit	%0,06
	Glioksal	%0,11
BİGSPRAY	Etanol	25,92g
	2-propanol	11,5g
	glutaraldehit	0,004g
	Glyoxal	0,003g
	Alkilbiguanid	0,054g

IV- ÖN YIKAMADA KULLANILAN DETERJAN-DEZENFEKTAN

AMPHOSEPT	Chlorur de didecyldimetyl ammonium	15 g
	Alkilaminoglisin	10 g
	Alkol Laurigue ethoxyl	27.2 g
	Oxyde de dimethyl Laurilamine	6 g
	Diethanolamide d'acides gras de copran	18.4g
	Butyl glycol	10 g

V- EL ve CİLT ANTİSEPTİKLERİ %7,5 ve %10

BETADİNE	(PVP) Povidone-Iodine
POVİOD	
BATTICON	
ISOSOL	
POLYOD	

VI -DİĞER ANTİSEPTİK ve DEZENFEKTANLAR

ZEFORT,	Benzalkonium klorür	
ZEFİRAN	" "	
SETRİDİF,	Klorheksidin %1.5	Setrimid %15
SAVONOL	" "	" "
SAVLEX	" "	" "
SAVLON	" "	" "
KLORHEXOL,	Klorheksidin	
KLORHEX,	" "	
HİBİSEL,	" "	
HİBİTANE,	" "	
HİBİSCRUB	" "	

Sterilizasyonda Etilen Oksit Kullanımı

Etilen oksit (EO) I. Dünya Savaşı'ndan beri pek çok ülkede üretimi yapılmakta olan bir kimyasal birleşiktir. Dünya EO üretiminin 5.5×10^6 ton/yıl olduğu tahmin edilmektedir. 1977 yılında EO üretiminin %0.02'si hastane sterilizasyonunda, 1983 yılında da %2'si fumigasyon ve sterilizasyonda kullanıldığı hesaplanmıştır.

Sterilizasyonda kullanılan EO'nin Dünya tüketimindeki payı düşük olmasına rağmen, diğer kullanım alanlarının aksine tamamen kapalı bir sistemde çalışmaması, EO'ye daha fazla miktarlarda maruz kalma durumunu ortaya çıkarmaktadır. Bu konuda yapılan çalışmalarda, tıbbi malzeme üretiminin yapıldığı fabrikalarda ve hastahanelerde bozuk ya da düzenlenmesi iyi yapılmamış sterilizatörler nedeniyle ya da usulüne uygun bir şekilde sterilizasyon işlemi yapılmadığı zaman EO konsantrasyonları işyeri havasında m^3 havada yüzlerce mg'a ulaşabilmektedir.

Uluslararası Kanser Araştırma Kurumu (IARC)'nin EO için değerlendirmesi, bu bileşiğin insanda muhtemel karsinojen olduğu şeklindedir. Tıbbi malzemelerin üretiminde ve hastanelerde EO ile yapılan sterilizasyon işlemleri için standart araştırmalar devamlı bir şekilde izlenerek yeni düzenlemeler getirilmektedir.

Türkiye'de sterilizasyonda kullanılan EO miktarı konusunda kesin bir veri bulunmamaktadır. Bu yazımızda, sterilizasyonda kullanılan EO'nin özellikleri, akut toksik ve özel toksik etkileri, mesleki kullanıma bağlı olarak ortaya çıkabilen riskleri, güvenli kullanımı ve yurdumuzdaki durumu konusunda bilgi verilecektir.

EO'nin kandaki çözünürlüğü fazladır. Bu nedenle pulmoner, absorpsiyonunun hızlı olduğu ve absorpsiyonun alveoler ventilasyon hızına ve inspirasyon havasındaki EO konsantrasyonuna bağlı olduğu düşünülmektedir. Deri yoluyla absorpsiyonu konusunda kesin veriler olmamakla beraber, sanayi kesiminde çalışan üç kişide kazaya %1'lik EO çözeltisine maruz kalmaları sonucu, mide bulantısı ve kusma gibi şikayetler görülmüştür. İnhalasyonla EO'ye maruz kalmış fare ve sıçanların DNA ve protein alkilasyon düzeyleri incelendiğinde, EO'nin bütün dokulara

hızlı bir şekilde dağıldığı ve dokulardaki yanlanma süresinin 10 dakika olduğu gösterilmiştir. İnsan için de benzer değerler elde edilmiştir.

Deney hayvanların yapılan çalışmalarda EO muhtemelen iki şekilde metabolize olmaktadır. Hidroliz ve Glutasyon konjugasyonu, EO'ye maruz kalan fare, sıçan ve tavşanlar üzerinde yapılan çalışmalarda, idrarda metabolit olarak N-asetil-S-(2-hidroksietil)-L-sistein, S-(2-hidroksietil)-L-sistein, S-karboksimetil-L-sistein ve 1,2-etandiol bulunmuştur. İnhalasyonla yapılan çalışmalarda, 2-(hidroksietil)-merkaptirik asidin, maruziyet konsantrasyonu ile orantılı bir şekilde 24 saat içinde idrarla atıldığı gösterilmiştir.

Akut Toksik Etkisi:

EO'in deney hayvanlarında yapılan akut toksisite deneylerinden elde edilen LD₅₀ ve LC₅₀ değerleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. EO'in Akut Toksik Etkisi

LD50: oral, erkek sıçan	270-330mg/kg
LD50: oral, erkek fare	280-365 mg/kg
LC50: 4 saat, sıçan	1460 ppm
LC50: 4 saat, fare	835 ppm

İnsanlarda EO ile sistemik zehirlenmelere pek rastlanılmamıştır. Ancak çok kişide, baş ağrısı, kusma, diyare, dispne ve lenfositoz'un gözlemlendiği bildirilmiştir.

EO ile sterilize edilmiş materyalleri kullanan ve temas eden pek çok sağlık personeline, ciltte kızarıklık, ödem, ülserasyon gibi çeşitli deri lezyonları tesbit edilmiştir. EO ile sterilizasyon bölümünde çalışan ve 2-8 hafta süreyle yaklaşık 700 ppm EO'ye maruz kalan dört kişide polinöropati ve bir kişide de ensefalopati gelişmiştir. Bunun yanısıra diğer bir çalışmada da, EO sterilizasyon operatörlerinde katarakt geliştiği gözlenmiştir.

Mutajenik Etkisi:

EO alkilleyici bir bileşiktir. Tüm bitki, bakteri, mantar, böcek ve memeli hücrelerinde in vitro olarak gen mutasyonlarını indüklediği gösterilmiştir. Öte yandan 10-33 ppm seviyede EO'ye 2 yıl süresince maruz bırakılan sıçanların hemoglobinlerindeki histidin alkilasyon düzeylerinin arttığı gözlenmiştir. Hastahane ve fabrikalarda tıbbi araç ve gereçlerin sterilizasyonunda çalışan değişik konsantrasyonlarda EO'ye maruz kalmış kişilerde kromozom anormallikleri, periferik lenfositlerindeki kardeş kromatid değişikliklerinde ve kemik iliği hücrelerinde mikroçeker-

dek oluşumunda artışlar görülmüştür. Tüm bu araştırma, çalışma havasında yapılan ölçümlerde EO konsantrasyonlarının 0.15-49 ppm arasında değiştiği ve hatta bazen 781 ppm'e varan pik konsantrasyonlarda EO'ye çalışanların maruz kaldıkları bildirilmiştir.

Karsinojenik Etkisi:

Sıçanlarda yapılan bir çalışmada EO oral olarak 7.5-30 mg/kg dozda, haftada iki kez, 110 hafta süreyle verildiğinde gastrointestinal sistemde hiperplazi, hiperkeratoz, papilloma ve karsinom görülme sıklığında artışlar tespit edilmiştir. Fischer 344 sıçanlarında yapılan diğer bir çalışmada ise iki yıl süreyle, haftada 4 gün, günde 7 saat, 50-100 ppm EO buharlarına maruz bırakıldığında, her iki doz grubunda da mortalitede artışlar, solunum sisteminde hassasiyet, mononükleer hücre lösemisi, peritoneal mezotelioma ve beyinde glioma görülme sıklığında artışlar gözlenmiştir.

EO'ye mesleki maruziyet ile neoplastik etkiler arasındaki ilişkiyi inceleyen beş epidemiyolojik çalışma İsveç'te 1968-1977 yılları arasında 1:1 oranında EO ve metil format kansımı ile hastane gereçlerini sterilize eden 58 erkek 172 kadın çalışan üzerinde yapılmıştır. Bu çalışanlar arasında 2 myeloid lösemi ve 1 non-Hodgkin lenfoma vakası tespit edilmiş. Daha sonra beş yıllık bir izleme çalışmasında akut blastik lösemiden bir ölüm vakası da belirlenmiştir. Bu çalışma grubundaki bireyler 2-60 ppm arasında EO'ye maruz kalmışlardı. Yine İsveç'te, EO'ye gün boyunca maruz kalan 89 sterilizasyon operatörü ve EO'in üretiminde çalışan ve EO'ye aralıklarla maruz kalan 86 kişiyi kapsayan diğer bir çalışma da da lösemi vakalarında anlamlı bir artış gözlenmiştir. Aynı zamanda mide kanserinden ölüm olaylarında da anlamlı bir artış olduğu gösterilmiştir. Ancak bu çalışma içerisinde yer alan çalışanların bir kısmının diklorometan, etilenklorohidrin ve çok az miktarlarda da bis (2-kloroetil) eter bileşiklerine de maruz kaldıklarına dikkat çekilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nde EO üretiminde çalışan 757 kişilik bir sahada çalışmasında herhangi bir lösemi vakasına rastlanmamıştır. Ancak çalışanlar arasında EO'ye maruziyetin düşük seviyede olduğu ve bu saha çalışmasının düzenlenmesinde bazı hatalar bulunduğu bildirilmiştir. Federal Almanya'da EO, propilen oksit, benzen ve etilenklorohidrin'e maruz kalan 602 kişide yapılan diğer bir çalışmada ise kanser nedeniyle 14 ölüm vakası bildirilmiştir. Bu kanser olgularından bir tanesi myeloid lösemi, dört tanesi ise mide kanseri idi. Şimdiye kadar yapılmış olan tüm bu epidemiyolojik veriler EO'ye maruziyet ve lösemi ara-

sında bir ilişkinin muhtemel olduğunu göstermektedir ancak bu küçük çaptaki epidemiyolojik çalışmaların özellikle girişimde bulunabilecek diğer maruziyetler nedeniyle yorumlamada bazı dezavantajları da beraberinde getirdiği vurgulanmaktadır.

Üreme Sistemine Etkisi:

Sıçan, kobay ve maymunlarda yapılan çalışmalarda 49-350 ppm arasında değişen konsantrasyonlarda EO'ye maruz bırakıldıklarında genel testikuler etkiler ön plandadır, ancak bu tip etkiler ikincil toksik etkiler olarak değerlendirilebilir, diğer etkiler ise implantasyon oranında azalma, doğum oranı ve yavru sayısında azalma olarak söylenebilir. Maymunlarda bu etkilerin dışında sperm motilitesi ve sayısında önemli azalmalar görülmüştür.

1976 yılında Sovyetler Birliği'nde EO üretimi yapılan bir fabrikada çalışan 160 hamilede gebelik dönemi ve doğum izlenmiştir. Çalışanlar genelde 0.1-1 ppm düzeyde EO'ye maruz kalmışlardır. Gebelik toksemisi ve düşüklük kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmasına rağmen çalışma bulguları bu konsantrasyonlarda EO'ye maruziyetin gebeliğin sonucu üzerinde belirgin bir advers etki oluşturduğunu gösterememiştir. Öte yandan 1980 yılında Finlandiya'da çeşitli hastanelerin sterilizasyon bölümünde çalışan 1443 kişide yapılan çalışmalarda düşük oranında anlamlı bir artış bulunmuştur. Sterilizasyonda kullanılan kimyasal bileşikler EO glutaraldehit ve formaldehit idi. Bu çalışmada 8 saat iş saati süresince EO'ye maruz kalınan konsantrasyonların 0.1-05 ppm arasında değiştiği ve pik konsantrasyonlarında 250 ppm'e kadar ulaştığı hesaplanmıştır. Bu tip çalışmalardaki yöntem ile ilgili bazı yetersizliklere ve EO maruziyeti ile ilgili bulguların sınırlı olmasına rağmen EO'ye maruz kalma ile hamileliğe olan advers etkiler arasında bir ilişki olduğu düşünülmektedir.

EO Sterilizasyonda Güvenli Kullanım ve Belirlenen Limitler:

Sterilizasyon, bakteri hücresindeki -NH₂, -SH, -OH gruplarının alkillenmesi esasına dayanır.

EO gazı ile sterilizasyon, kullanım alanına göre düzenlenen farklı büyüklükteki sterilizatörlerde yapılır. Sterilizasyon işleminin gerçekleştirilmesi için EO gaz konsantrasyonu, nem oranı, sıcaklık ve zaman parametrelerinin sağlanması gerekmektedir. EO gaz konsantrasyonu, 450-1180 mg/lit, nem oranı %30-60, sıcaklık 35-55°C, süre ise bu üç parametreye bağlı olarak 2-5 saat arasında değişmektedir. Belirlenen sterilizasyon koşullarında mal-

zemeler 2-5 saat bekletildikten sonra, sterilizatördeki EO atmosfere verilir ve daha sonra malzemeler havalandırılmak üzere havalandırma dolaplarına alınır. Bu süre oda sıcaklığında (20°C) 7 gün, 50°C'de 12 saat, 60°C'de 8 saat olarak belirlenmiştir.

Mesleki güvenlik ve sağlık konusunda önemli kuruluşlardan biri olan Amerikan mesleki Güvenlik ve Sağlık Teşkilatı (OSHA), EO'in çevre ve insan sağlığı açısından güvenli kullanımı için bir dizi öneriler getirmiştir. Bu önerilerin bir kısmını şu şekilde açıklayabiliriz.

Sterilizasyondan sonra atmosfere verilen EO gazının borularla çatıya kadar çıkarılması,

İki haftada bir sterilizatörle havalandırma dolabının EO kaçak dedektörü ile kontrol edilmesi,

Sterilizatörün bulunduğu odanın devamlı havalandırılması,

Sık sık ortamdaki EO miktarının belirlenmesi amacıyla ölçümler yapılması,

EO kaçaklarına karşı bir alarm sisteminin bulunması,

Yılda minimum 30 gün süreyle 0.5 ppm seviyede EO'ye maruz kalmış kişilerin tıbbi muayenelerinin yapılması,

Bu gibi yerlerde çalışan personelin 5 yıl arayla kardiyovasküler fonksiyonlarının ve 3 yıl arayla da pulmoner fonksiyonlarının incelenmesi.

EO ile yapılan sterilizasyon işleminde çok kapalı bir sistemde çalışılmamaktadır. Bu nedenle de gerek Avrupa ve gerekse Amerika Birleşik Devletleri'nde hastanelerde sterilizatör kapaklarının açılış sırasında EO'ye kısa süreli maruziyetlerin 55 ppm ile 984 ppm konsantrasyonlara kadar ulaşabildiği gösterilmiştir.

OSHA 1979'da EO'in 8 saatlik iş süresinde inhalasyonla alınabilecek havadaki konsantrasyonunun (TWA) 50 ppm olarak belirlemiş, ancak daha sonra bu limiti 1984 yılında 1 ppm (1.83mg/m³)'e düşürmüştür. 1988 yılında da kısa süreli aktif mazuriyetler (15 dakikalık) için 5 ppm (9.15mg/m³) seviyesini eşik limit (STEL) olarak belirlemiştir. (4,27). EO sterilizasyonu yapan her işyeri bu güvenlik limitlerini sağlayınca kadar çevre havasında ve bireylerde izleme yapmak zorundadır. Öte yandan EO ile sterilize edilmiş tıbbi materyallerde bulunmasına izin verilen EO rezidü limitleri de belirlenmiştir.

Yurdumuzda da uzun yıllardır EO ile sterilizasyon yapılmaktadır. Tek kullanımlık tıbbi malzemenin giderek artan boyutlarda üretimi ve kullanımı da EO ile sterilizasyon genişliğini artırmaktadır. Bunun yanı sıra yurdumuzda EO sterilizasyonunda çalışanların EO'ye maruz kalıp kalmadığı konusunda da bir çalışma bulunmamaktadır.

Bu nedenle 1989 yılında başlattığımız bir çalışmada Ankara ve İstanbul'da EO sterilizasyonu yapan 5 hastane-nin sterilizasyon bölümünde çalışanların EO'ye maruz kaldıkları ve bu çalışanların riskli bir grup oluşturdukları ortaya konmuştur. Öte yandan bu çalışma yerlerinde EO sterilizasyon düzenlemelerinde uluslararası kuruluşlarca benimsenen düzeyde olmadığı belirlenmiştir.

SONUÇ

EO'in alkilleiyici özelliği, DNA ile spesifik bileşikler meydana getirmesi, in vivo mutajenik ve karsinojenik yöntemlerde pozitif sonuç vermesi, deney hayvanlarındaki pozitif karsinojenik bulguları tekrarlanabilirliği ve insanda kanser oluşumunu arttırdığına ilişkin epidemiyolojik bulguları gözönüne alındığında "EO insan için muhtemel karsinojendir" sonucu ortaya çıkmaktadır ve bu nedenle de E-O'nun çevredeki seviyeleri mümkün olduğu kadar düşük düzeyde tutulmak zorundadır.

Sadece EO'ye maruziyet ile doğum düşüklüğü arasındaki ilişkilerin doğrulanması için daha fazla çalışma yapılmasına gerek vardır.

EO'in türeme sistemi üzerindeki olumsuz etkileri erkek çalışanlarda araştırılmak zorundadır.

EO'ye maruz kalan kişilerde internal EO dozunu belirleyecek spesifik bileşiklerin (N-asetil-2-), (Hidroksietil) - L-sistein, N-3-(2-hidroksietil) histidin ve hidroksietil valin gibi) tayini için yöntem geliştirilmesi ve uygulanması gerekmektedir.

Yurdumuzda halen yasalara göre EO için TWA değeri 50 ppm'dir. Bu limitin düşürülmesi ve bunun yanısıra EO sterilizasyonu yapan hastahane ve üretim merkezlerimizde işlem süresince gerek olası EO kaçaklarının devamlı kontrolü ve gerekse rutin işlemlerden sonra iş yeri havasındaki EO miktarlarının izlenmesinde büyük yarar vardır.

Aynı zamanda yanıcı ve patlayıcı olduğu bilinen EO'in güvenli kullanımı için gerek bu iş yerinde çalışanlar ve gerekse diğer sağlık personelinin bu konuda bilgilendirildiği EO'ye bağlı sağlık riskinin azaltılmasında diğer önemli bir faktördür.

● S. BURGAZ*
R. REZANKO*

KAYNAK

Burgaz, S., Rezanko R: Sterilizasyonda Etilen Oksit Kullanımı Sağlık Riski Oluşturur mu? Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri, 11: 54-59 (1991)

* Gazi Ü. Ecz. Fak. Toksikoloji ABD.

fakat¹ tuz veya ester (tetrasiklin hidroklorür, 250 mg kapsül ile tetrasiklin fosfat kompleksi, 250 mg kapsül);² dozaj şekli (kinidin sulfat, 200 mg tablet ile kinidin sulfat 200 mg kapsül);³ miktar (potasyum klorür geç-saliveren kapsüller 8 mEki ile potasyum klorür geç-saliveren kapsüller 10 mEki) bakımından farklılık gösteren ürünlerdir.³ Her bir farmasötik alternatif ürünün yapı, miktar ve saflık için kendine özgü veya farmakope standartlarına uymak zorundadır.

Tek bir üreticinin üretim hattındaki farklı dozaj şekilleri ve farklı miktarlardaki ürünleri farmasötik alternatif olduğu gibi aynı etken maddeyi içeren klasik formülasyonlarla kıyaslandığında kontrollü-saliveren ürünler de farmasötik alternatif olarak kabul edilir.

2.3. Biyoyararlanım

Biyoyararlanım, bir ilacın uygulama yerinden hem genel dolaşıma geçen (absorbe olan) miktarı hem de bu olayın oluşum hızını belirtmek için kullanılan bir terimdir. Bir başka deyişle biyoyararlanım, etken maddenin bir farmasötik şekilden hangi hızda ve ne kadarının sistemik dolaşıma absorbe olarak etki bölgesine ulaştığının bir göstergesidir.^{4,7} Ancak, ilacın etki bölgesindeki (örn. reseptör bölgesi) konsantrasyonunu ölçmek genellikle mümkün olmadığından, biyoyararlanım çalışmalarının çoğu kan, plazma, serum veya idrar gibi biyolojik sıvılardaki ilaç konsantrasyonunun ölçümünü içermektedir.

Mutlak (Absolute) Biyoyararlanım

İlacın tamamen kana geçen bir yolla verildiğinde (örneğin intravenöz yolla), elde edilen kan değişimi-zaman eğrisinin altında kalan toplam alan. Bu değer %100 olarak kabul edilir.^{5,6}

Bağıl (Relative) Biyoyararlanım

Biyoyararlanımın, iyi veya tam emildiği kabul edilen bir preparata kıyasla değerlendirilmesi. Bu durumda, elde edilen kan konsantrasyonu zaman profilinin referans kabul edilen preparatın gösterdiği aynı eğri altındaki alana bölünüp, 100'le çarpılması ile elde edilir.^{5,6}

2.4. Biyoyararlanımı Etkileyen Faktörler

Biyoyararlanımı etkileyen faktörler dört ana grupta toplanabilir:

i) İlaç

- İnstabilite
- Absorpsiyonun tam olmaması
- İlk-geçiş eliminasyonu
- Stereoizomerizm

ii) Formülasyon

- Taşıyıcı ve katkı maddeleri

- Formülasyonun disintegrasyon ve çözünürlüğünü etkileyebilecek kompresyon ve fiziksel faktörler

- Etken maddenin fizikokimyasal özellikleri (örn. partikül büyüklüğü, kristal şekli)

iii) GI kanalındaki diğer maddelerle etkileşme (örn. besinler, ilaçlar)

iv) Hasta

- Hastalıklar (örn. malabsorpsiyon, hepatik disfonksiyon)
- GI faktörler (motilite, pH, kan akımı)
- Genetik faktörler (örn. yavaş veya hızlı asetilatörler)

2.5. Biyo eşdeğer ilaçlar

Biyo eşdeğer ilaçlar, etken maddeleri aynı deneysel koşullarda, tek doz veya çok-doz olarak, aynı molar dozda uygulandığında, absorpsiyon hızı ve miktarı bakımından anlamlı bir farklılık göstermeyen farmasötik eşdeğer veya farmasötik alternatiflerdir.⁴ Bazı farmasötik eşdeğer veya alternatifler absorpsiyon hızı olarak değil de absorpsiyon miktarı bakımından eşdeğer olmalarına karşın, absorpsiyon hızındaki farklılıklar maksatlı ise ve etiketine yansımışsa, kronik kullanımda efektif (etkin) vücut ilaç konsantrasyonlarının oluşmasında gerekli değilse veya sözkonusu ilaç için klinik olarak önemsiz kabul edilirse yine de eşdeğer sayılabilirler.³

2.6. Jenerik ilaçlar

Jenerik ilaçlar, karşılaştınlıkları referans (patenli) ilaçla aynı etken maddeyi, aynı miktarda ve aynı farmasötik şekilde içeren ilaçlardır.⁴

2.7. Terapötik Eşdeğerler

Terapötik eşdeğer ilaçlar, etiketlerinde belirtilen durumlarda hastalara uygulandığında aynı terapötik etkiyi göstermesi beklenen jenerik ilaçlar olarak tanımlanmaktadır.⁴ Terapötik eşdeğerlik için FDA tarafından belirlenen kriterler Tablo 1'de verilmiştir. Buna göre terapötik eşdeğer ilaçlar ile jenerik eşdeğer ilaç-

Tablo 1. Terapötik Eşdeğerliliği Belirleyen Kriterler (FDA)

- Aynı etken maddeyi, aynı dozaj şekli içinde aynı miktarda içermek
- Kalite, saflık ve kimyasal yapı özelliği bakımından farmakope standartlarına uymak
- Biyo eşdeğerlik standartlarına uymak
- Yeterli bilgileri içeren etiketi bulunmak
- Geçerli GMP kurallarına uygun üretilmiş olmak

lar arasındaki en önemli fark terapötik eşdeğer ilaçların BİYOESDEĞERLİLİK standartlarına uyması koşuldur.

Bu nedenle FDA, jenerik ilaç başvurularında ilacın daha önce saptanmış olan etkinliği ve güvenilirliği ile ilgili çalışmaları gereksiz görmekte, buna karşın karşılaştırmalı BİYOYARARLANIM sonuçlarını istemektedir.

Biyoesdeğerlilik çalışmalarında bir dozaj şeklinin bağıl biyoyararlanımı benzer bir dozaj şekliyle kıyaslanır. Burada beklenen kan konsantrasyonu-zaman profillerinin birbirleriyle çok benzer olmasıdır. Bu çalışmalar genellikle tablet veya kapsül dozaj şekillerinin karşılaştırılmasını içerir.

Intravenöz olarak uygulanan ilaçlar doğrudan sistemik dolaşıma ulaştıklarından bunlar için biyoesdeğerlilik çalışmalarına gerek yoktur. Benzer şekilde oral çözeltilerde (süspansiyonlarda değil) etken madde çözünmüş halde ve en kolay absorbe edilebilecek şekilde bulunduğu için farklı formülasyonların biyoesdeğer olma olasılığı çok düşüktür.

2.8. Terapötik Alternatifler

Aynı terapötik amaçla kullanılmalarına karşın içerdikleri etken maddeleri farklı olan ilaçlardır (örn. propranolol ile metoprolol veya propoksifen HCl ile pentazosin HCl veya sefalesin ile sefradin).

2.9. Suprabiyoyararlanım

Yeni ürünün ruhsat almış ürüne oranla çok daha yüksek bir biyoyararlanım göstermesi durumudur. Bu gibi durumlarda yeni ürünün, terapötik eşdeğerliliği garanti eden düşük bir dozajda yeniden formüle edilmesi gerekir.¹

3. ÇALIŞMALARIN TASARIMI VE UYGULAMASI

Biyoyararlanım çalışmalarının amacı dozaj şekillerinin in vivo performansını değerlendirmektir. Genel anlamda iki tip biyoyararlanım çalışması vardır:

a) yeni bir ürünün geliştirilmesi sırasında yapılan çalışmalar;

b) piyasada var olan bir ürünle yeni formülasyonların karşılaştırılması (karşılaştırmalı biyoyararlanım).

AT bu konuyla ilgili yönetmeliğinde bu gibi çalışmaları yürütecek araştırmacı(lar)ın farmakokinetik teorileri üzerinde ayrıntılı bilgi ve deneyiminin olmasını; deney tasarımının, incelenecek etken maddenin farmakodinamik ve/veya farmakokinetik özellikleri ile ilgili bilgilere dayandırılmasını; çalışmalar sırasında Helsinki Deklarasyonu prensipleri ile İyi Klinik Uygulamaları (Good Clinical Practice, GCP) kurallarına uyulmasını gerekli görmektedir.¹

3.1. Tasarım

Hemen tüm tek-doz biyoesdeğerlilik çalışmalarında, denenen dozaj şekillerinden her birinin her birey tarafından kullanıldığı **çapraz uygulama dizaynı** ilk tercih olarak kullanılmaktadır.⁸ Tipik 2'li ve 3'lü çapraz tasarımlar Tablo 2'de gösterilmiştir. Her bir ürün, bir önceki dozun vücuttan atılma süresini göz önünde tutarak en az bir hafta arayla ve her araştırma fazında eşit kez verilmekte ve böylece uygulama sırası dengelenmektedir. Çapraz uygulama yöntemi bireylerarası, çalışma dönemleri veya ürün uygulama sırasındaki varyans olasılığını en aza indirmek için kullanılmaktadır. Karşılaştırılacak ilaçların aynı bireylerde denemesi gastrointestinal kanalın pH'sı, motilitesi, florası ve buradan absorpsiyonu; hepatik fonksiyonlar; genetik fenotip ve ilaç katkı maddeleri gibi oral ilaçların biyoyararlanımını etkilemesi olası faktörlerin ortadan kaldırılması bakımından yararlı olmaktadır.

Özel durumlar için olduğu kadar farmakokinetik ile ilgili bilgiler arttıkça, biyoesdeğerlilik çalışma protokollerinin tasarımı da değişmektedir. Örneğin, dizopiramidin plazma proteinlerine bağlanmasının non-linear bir ilişki gösterdiğinin bulunması, bu gibi çalışmalarda dizopiramidin hem total hem de serbest plazma konsantrasyonlarının ölçümünü gerektirmiştir. Diğer bir örnek denetimli-salım dozaj şekilleridir. Bu farmasötik şekildeki preparatlar hem yağlı bir yemekten sonra hem de bir gece aç kalıdıktan sonra uygulanarak incelenmeye başlanmıştır. Böyle bir çalışmanın ilave edilmesinin nedeni teofillinin denetimli-salım formülasyonlarından bazılarının yemeğe yakın bir zamanda uygulandıklarında daha yavaş bir absorpsiyon gösterirken, diğerlerinin dozaj şekliyle ilacı erken ve aşırı miktarda salıverdiğinin gözlenmesinden kaynaklanmıştır.⁹ Ayrıca, denetimli-salım ürünlerinin biyoesdeğerlilik çalışmaları hem tek-doz hem de çok-doz uygulamalarını gerektirmektedir. Diğer taraftan, yemekle birlikte alınması gereken bazı aniden-salım ürünlerinin (immediate-release) (örn. sulindak ve makrokristal nitrofurantoin) biyoesdeğerlilik çalışmalarının da yemeğini yemiş bireylerde yapılması gerekmektedir.

Kan örnekleri, sonsuza ekstrapole edilen plazma konsantrasyonu-zaman eğrisi altında kalan alanın %80'inin kapsayacak dönem süresince alınmalı, ekstrapolasyon eliminasyon yarı-ömrü ile ilgili bilgilere dayandırılmalıdır. Genellikle örnek alma süresi sözkonusu ilacın eliminasyon yarı-ömrünün en az 3 katı olarak belirlenmektedir. Tek-doz çalışmaları çoğu kez yeterli olmaktadır, fakat kararlı-durum çalışmalarını gerektirebilecek olgular da vardır:

a) Analiz yönteminin, tek-dozdan sonra kesin plazma konsantrasyonlarını ölçmek için yeterli duyarlılıkta

olmaması;

b) Plazma konsantrasyonları veya atılım hızının birey-içi varyasyonunun genetik olarak geniş olması;

c) Doz-veya zamana-bağımlı farmakokinetik durumlarında;

d) Uzatılmış-salım dozaj şekillerinde (tek-doz çalışmalarına ilave olarak)

e) Etken maddenin absorpsiyon miktarının değil de absorpsiyon hızının bir farklılık gösterdiği durumlarda.

Denek sayısı, çalışmanın birincil karakteristiği ile ilgili hata varyansı (bir pilot çalışmadan, ön çalışmalardan veya yayınlanmış verilerden belirlenir), arzu edilen önemlilik derecesi ve biyo eşdeğer olduğu ileri sürülen referans türünden gösterdiği sapmadan yararlanarak belirlenir. AT, denek sayısının uygun yöntemlerle hesap edilmesini ve 12'den küçük olmamasını istemektedir. Ayrıca \pm %20'lik bir saptamaya izin vermekte ve kullanılan birey sayısının her zaman gerekçesinin de bildirilmesini zorunlu kılmaktadır.

Tablo 2. Biyo eşdeğerlilik çalışmalarında kullanılan Çapraz Tasarım İçin Örnekler.

İkili Çapraz Tasarım*			Üçlü Çapraz Tasarım*			
Bireyler	1.Hafta	2.Hafta	Bireyler	1.Hafta	2.Hafta	3.Hafta
1-9	A	B	1-3	A	B	C
10-18	B	A	4-6	A	C	B
			7-9	B	C	A
			10-12	B	A	C
			13-15	C	A	B
			16-18	C	B	A

* Haftaların altında yer alan harfler ilaç ürünleri: A, B ve C'yi göstermektedir

3.2. Denekler

Biyoyararlanım çalışmaları yaşları 21-35 (AT için 18-55) olan, ideal vücut ağırlığından %10'dan fazla sapma göstermeyen ve ilacın özelliğine göre değişen 18-36 veya daha fazla sayıdaki sağlıklı gönüllülerde yapılmaktadır. Mümkün olduğunca üreme toksikolojisi de göz önünde tutularak, deneklerin her iki seksten olmasına özen gösterilmelidir.

Birey-için ve bireyler-arası varyasyonu en aza indirmek için denekler mümkün olduğunca ve kabul edilebilir düzeylerde standardize edilmelidir. Denekler en azından ilaçların uygulanacağı günün akşamı aç kalmalı veya kendilerine uygulamadan belli bir süre önce saatte standart bir yemek verilmelidir. Uygulamadan sonra da yemek yeme zamanı ve yemeğin içeriği standardize edilmelidir. Sıvı alınımları, gastrik geçişi önemli derecede etkileyebileceğinden kesin olarak standardize ve spesifik edilmelidir. Denekler çalışmadan uygun bir süre önce ve çalışma sırasında başka ilaç(lar) kul-

lanmamalıdır. Bunlara ayrıca, kardiyovasküler, gastro-intestinal, hepatik ve renal fonksiyonlarla etkileşebilen yiyecek ve içecekler, tüm alkollü ve ksantin-içeren içkiler yasaklanmalıdır. Deneklerin sigara içmeyenler arasından seçilmesine ve eğer sigara içenler denek olarak kullanılmışsa bildirilmesine özen gösterilmelidir. Bazı olgularda (örn. yüksek kleranslı ilaçlarla çalışmalarda) postür veya fiziksel aktivite dahi standardize edilmelidir.

3.3. Biyoyararlanım Ölçütleri (Parametreleri)

İlaçların biyoyararlanımlarını incelemek için başlıca üç parametre kullanılmaktadır:^{7,10}

i) eğri altında kalan alan (area under curve, AUC)

ii) etken maddenin ulaştığı maksimum konsantrasyon, C_{maks} .

iii) maksimum konsantrasyona ulaşma süresi, T_{maks} .

AUC absorbe edilen ilaç miktarının bir göstergesidir. Bir çok durumda, ilacın absorpsiyon hızı ile ölçülür. AUC (sıfır-T) genellikle her ürün için ve her bireyde, ölçülebilen en son ilaç konsantrasyonuna kadar belirlenir. Ayrıca, AUC ekstrapolasyonla sonsuz zamana kadar (diğer bir deyişle, sistemik dolaşımında hiç ilaç kalmayınca kadar) saptanır.

Biyoyararlanımın önemli bir diğer parametresi, maksimum ilaç konsantrasyonu (C_{maks}), diğer bir deyişle her bireyde gözlenen en yüksek ilaç konsantrasyonudur. C_{maks} 'ın boyutu, bir ilacın ne kadar ve hangi hızda absorbe edilmiş olması ile belirlenir. Absorpsiyon ne kadar hızlı veya absorpsiyon miktarı ne kadar fazla ise C_{maks} da o kadar büyüktür.

Biyoyararlanımın son parametresi, C_{maks} in oluştuğu süreyi gösteren T_{maks} 'dir. Her ne kadar T_{maks} rutin olarak saptanırsa da özellikle hızlı absorpsiyonun arzu edildiği analjezikler gibi ilaçlar için önemlidir.

3.4. Analitik Yöntemler

Biyo eşdeğerlik çalışmalarında kullanılan analitik yöntemler son yıllarda önemli derecelerde gelişmiştir. Gaz kromatografisi, yüksek-basınçlı sıvı kromatografisi (HPLC), kütle spektrometresi ve immunoesseler son derecede gelişmiş tekniklerdir. Dolayısıyla, ilaç konsantrasyonlarını saptamak için bu teknikleri kullanan biyo eşdeğerlik çalışmalarında eski araştırma yöntemlerinden farklı olarak, ilaç uygulamasından çok daha uzun sürelerdeki ilaç düzeyleri bile incelenebilmekte, ilaç metabolitlerinin veya endojen bileşiklerin interferansı da en aza indirilmiş olmaktadır.

Bununla birlikte, etken maddelerin ve/veya biyo transformasyon ürünlerinin plazma, serum veya idrarda saptanması için kullanılan biyoanalitik yöntemler

özgünlük, doğruluk, duyarlılık ve tekrarlanabilirlik bakımından olduğu kadar analitik validasyon ile ilgili gereklilikleri karşılamak zorundadır. Örnek materyalindeki etken madde ve/veya biyotransformasyon ürününün stabilitesi ile ilgili bilgi güvenilebilir sonuçlar için bir önkoşuldur.

3.5. Veri Analizi

Biyoeşdeğerlilik verilerinin değerlendirilmesinde, karşılaştırılan dozaj şekilleri AUC ve C_{maks} ortalama değerleri arasındaki farklılık açısından incelenir. Ortalama değerler arasında $\alpha=0.05$ ve $\beta=0.20$ 'de istatistiksel olarak en az %20'lik bir farkı saptayacak yöntem kullanılmalıdır.^{8,10} β 'nin 0.20'ye ayarlanması, otomatik olarak, kabul edilebilen en az değer olan 0.80'lik bir istatistiksel gücün elde edilmesine neden olur. Bu demektir ki referans ilacın absorpsiyon hızı ve miktarının, ortalama %20'sine giren test ilaçları biyoeşdeğer olarak kabul edilebilir. FDA'ya göre eğer absorpsiyonun hızı ve miktarı ile ulaşılan kan düzeyleri arasında fark yoksa, klinik etkide de fark olamayacak ve iki ürün terapötik bakımdan eşdeğer olacaktır. Her ne kadar %20 değeri rastgele seçilmiş bir değer ise de dozdaki %20'lik bir değişikliğin tedaviyi bozmayacağı gibi toksisite insidansında da bir artışa neden olmayacağı görüşü üzerinde varılan bir görüşbirliğinin sonucu kabul edilmiştir. Ayrıca, US farmakopesindeki herhangi bir ilaç için %10-15'lik bir potens aralığı kabul edilebilmektedir. Dolayısıyla, biyoeşdeğerlilik için kabul edilecek kriterin de pazarlanmış ürünler için izin verilen potens limitlerinden daha dar olması gerekmektedir.¹⁰

Absorpsiyonun hızı ve miktarındaki izin verilen %20'lik sapma her ilaç grubuna uygulanmamaktadır. Örneğin, varfarine %10, diüretiklere %20, antiaritmiklere %25 ve antipsikotiklere %30 uygulanmaktadır. FDA'ya göre %30'luk sapma oldukça enderdir ve nadiren izin verilmektedir.

İstatistiksel olarak anlamlı bulunan fark, otomatik olarak iki ilacın biyoeşdeğer olmadığı anlamına gelmez. Örneğin, A ve B ürünlerinin ortalama AUC veya C_{maks} değeri küçük bir miktar (örn. <%10) fark gösterdiği halde bu istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.05$) bulunabilir. İstatistiksel anlamlılık, insanların bir ilacı absorbe veya elimine etmelerindeki, dozaj şekillerindeki ve analitik yöntemlerindeki farklılıklar gibi çeşitli faktörlere bağlı olarak ortaya çıkan verilerdeki değişkenliğin bir fonksiyonudur. Eğer bir çalışmada, bütün bu değişkenler küçük ise, ortalama değerlerdeki küçük ve klinik olarak önemli olmayan farklılıklar da istatistiksel olarak anlamlı bulunabilir. Dolayısıyla, ortalama değerlerdeki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bu-

lunduğu durumlarda bu istatistiksel olarak anlamlı bulunan farkın, herhangi bir klinik sonucunun olup olmadığı da araştırılmalıdır. Aynı şekilde, istatistiksel olarak bir anlamlılığının bulunmadığı durumlarda da biyoeşdeğerliliğin olup olmadığı yine kontrol edilmelidir. Bu gibi durumlar ise genellikle kişinin sağlığı, dozaj şekilleri ve analiz yöntemleri gibi faktörlerde büyük değişkenliklerin gözlemlendiği durumlarda ortaya çıkar.⁸

FDA'nın son yıllarda bu konuda yaptığı en önemli değişiklik kabul kriteri olarak iki, tek-yönlü t-testi olarak bilinen bir analiz yöntemini kullanarak ortalama değerlere güven aralıklarının uygulanmasını istemek olmuştur. Bu kriter kullanıldığında, test ürününün ortalama AUC veya C_{maks} değerleri %90 olasılıkla, referans ürünün %80 ile %120'lik sınırları arasına düşecektir. Bir biyoeşdeğerlilik çalışmasının sonuçları genellikle istatistiksel bir özet şeklinde sunulur. Böyle bir örnek, Tablo 3'de verilmiştir. Bu sonuçlara göre, test ile referans ürünlerin AUC'leri %90 olasılıkla %83 ile %111'lük sınırlar arasına düşeceğinden bu iki ürün biyoeşdeğer olarak kabul edilebilecektir. Ancak, C_{maks} değerleri bakımından, test ürünü referans ürünle eşdeğer değildir, çünkü C_{maks} için alt güven aralığı %72'dir ve <%80'dir.

Burada vurgulanması gereken nokta AUC'nin birincil öneme sahip olduğudur. Eğer C_{maks} 'daki farklılık %20'den fazla olacak olursa, bu farkın terapötik bir öneminin olup olmadığı klinik olarak araştırılır.⁸

Tablo 3. Bir biyoeşdeğerlilik çalışması ile ilgili örnek bir istatistiksel rapor.

Ölçüt	Ortalama Referans	Test	Test/Referans Oranı (%)	Güven Aralığı (%)
AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{saat}/\text{mL}$)	100	90	90	83-114
C_{maks} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	30	25	83	72-99

3.6. "In vitro" Dissolüsyon (Çözünme)

In vitro çalışmalar, insan gastrointestinal (GI) kanal sıvılarına benzer bir sıvı içeren ve mide-barsak peristaltik hareketlerini taklid eden yapay bir ortamda farmasötik preparatın disintegrasyon (dağılıma) ve dissolüsyon (çözünme) özelliklerinin incelenmesidir. In vitro deneyler, aslında ilaçların biyoyararlanımları hakkında oldukça yeterli bir bilgi verebilmektedir. Ancak tam profili yakalayabilmek insanlarda gerçekleştirilen in vivo çalışmalarla olasıdır.

3.7. Biyoeşdeğerlilik Testleri ile ilgili Eleştiriler

Biyoeşdeğerlilik testleri için yapılan eleştirilerin hemen tümü kanıtlanmış verilerden ziyade varsayımlara dayanmaktadır.^{4,8} Bu konuda öne sürülen eleştiriler-

den biri bu testlerin ilacı kullanan hastalarda değil de hemen her zaman yaşları 21 ile 35 arasında olan sağlıklı erkek gönüllülerde yapıldığıdır. Dolayısıyla, bu gibi testler yaşlı hastalarda, kadınlarda, karaciğer veya renal fonksiyonları bozuk olan hastalarda, mide pH'sı yüksek veya gastrointestinal kanal hastalığı olan bireylerde veya protein-bağlama kapasitesi düşük veya herhangi bir şekilde non-lineer farmakokinetik gösteren hastalarda yapılsa acaba daha farklı sonuçlar alınabilir mi kuşkusuz sürekli gündemde tutulmaktadır. Her ne kadar ilaç konsantrasyonu yaş ve hastalık durumları gibi faktörlerden etkilenirse de karşılaştırılan iki müstahzar aynı etken maddeyi içeriyorsa söz konusu durumlardan da benzer şekilde etkilenecektir. Dolayısıyla iki müstahzar, sağlıklı genç erkeklerde benzer ilaç konsantrasyonu profili veriyorsa, her iki ürünün kan konsantrasyonları, örneğin renal fonksiyonu bozuk hastalarda da aynı miktarlarda artış gösterecektir.

Teorik olarak, bazı fizyolojik anormalliklerin, sağlıklı bireylerde biyoeşdeğer olan iki müstahzarın bazı hastalık durumlarında biyoeşdeğerliliklerini bozabileceği ileri sürülmesine karşın bunun gerçek olduğu, herhangi bir çalışma ile gösterilememiştir. Ayrıca, sağlıklı gönüllülerin, biyoeşdeğerlik çalışmalarının tüm safhalarında daha stabil kalacakları da bir gerçektir. Biyoeşdeğerlilik çalışmalarında teme yaklaşımlardan biri denenilen müstahzarların biyoyararlanımlarında gözlenen herhangi bir farklılığın dozaj şekillerinden kaynaklanabileceğidir. Hastanın durumu, hastalığın ilerlemesi veya iyileşmesine bağlı olarak haftadan haftaya değişkenlik gösterebileceğinden, elde edilen verilerin değerlendirilmesinde karışıklık çıkabilecektir.

Diğer taraftan, hastaya, etkisi bilinen bir müstahzarın yerine biyoyararlanımı bilinmeyen bir ürünün verilmesi, tedaviyi olumsuz yönde etkileyebileceği olasılığı nedeniyle etik sorunlara da yol açabilecektir.

4. BİYOESDEĞERLİLİK VE KARŞILAŞTIRMALI BİYOYARARLANIM ÇALIŞMALARI

Eğer yeni bir ürün, daha önce ruhsat almış bir ilacın farmasötik eşdeğeri veya alternatifi olarak ruhsat başvurusunda bulunursa, yeni ürünün etkinliği ve güvenliliği değil de eşdeğer olduğu gösterilmeli ve kanıtlanmalıdır.

Biyoeşdeğerlilik çalışmaları, biyoeşdeğersizliğin terapötik önemi bulunduğu durumlarda yapılmalıdır. Dolayısıyla, eğer:

- biyoeşdeğersizlik riski ve/veya
- farmakoterapötik yetersizlik ve/veya klinik güvenlilikte azalma riski varsa biyoeşdeğerlilik çalışmaları yapılmalıdır.

"In vivo" çalışmaların gerekli olduğu durumlar:

- Sistemik etkili oral aniden-salım ürünleri:
 - Cevabın garanti edildiği ciddi olgular için endike olanlar;
 - Terapötik penceresi dar olanlar;
 - Absorpsiyonu <%70 veya absorpsiyon penceresi, nonlinear kinetiği, presistemik eliminasyonu >%70 olması nedeniyle farmakokinetik açıdan sorunu olanlar;
 - Arzu edilmeyen fizikokimyasal özellikler, örneğin düşük çözünürlük, metastabil modifikasyonlar, instabilite, vs.;
 - Biyoyararlanım sorunları olduğu, yayınlanmış kanıtlarla gösterilmiş olanlar.
- Oral olmayan aniden-salım ürünleri
- Salımı modifiye edilmiş sistemik etkili ürünler.

5. BİYOYARARLANIM ÇALIŞMALARININ GEREKLİ OLMADIĞI DURUMLAR

Aşağıdaki durumlarda biyoyararlanım çalışmalarına genellikle gerek duyulmamaktadır:

- Ürün sadece intravenöz uygulama için hazırlanmış basit bir çözeltiyse
- Lokal etkili ürünler (oral, nazal, oküler, dermal, rektal, vajinal, vs. uygulamalardan sonra)
- Absorbe olması istenmeyen oral dozaj şekilleri (örn., antasitler veya radyopak materyal)
- Gaz veya buhar şeklinde inhalasyonla uygulanacak ilaçlar (örn., bir inhalasyon anesteziği)
- Oral çözelti, eliksir, şurup veya diğer benzer çözülmüş şekillerdeki ilaçlar
- Aynı farmasötik şekil içinde aynı etken madde ve yardımcı maddeleri içeren, aynı üretici tarafından üretilen, in vitro testlerde farklılık göstermeyen fakat miktar olarak farklı olan ilaçlar.

6. BİYOESDEĞER İLAÇLAR

İlaçta patenti kabul etmiş ülkelerde, herhangi bir ilacın patent süresi dolduğunda, isteyen firma aynı ilacı jenerik adıyla veya başka bir ticari markayla üretme şansına sahip olabilmektedir.

Ancak şunu vurgulamakta yarar vardır ki, her ilacın jenerik bir adı mutlaka olmasına karşın, her ilaç jenerik ilaç olarak kabul edilmemektedir. Örneğin, ABD'de FDA jenerik ilacı, patentli ilaçla aynı etken maddeyi, aynı miktarda ve aynı farmasötik şekilde içeren ilaçlar olarak tanımlamaktadır. Ancak bir ilacın referans (patentli) ilaçla farmasötik eşdeğer olması o ilacın jenerik olarak ruhsat almasına yetmemekte, ilacın aynı zamanda terapötik eşdeğer olması da istenmektedir.¹⁰

Biyoeşdeğerlilik, patentli bir ilaçla jenerik kopyalarının karşılaştırılmasında ana kriter olması nedeniyle

günümüzde tüm ülkelerde üzerinde çok tartışılan bir kavram durumuna gelmiştir. Jenerik ilaç üreten firmalar araştırma-geliştirme çalışmaları için yatırım yapmadıklarından, jenerik kopyalar patentli ilaçlara oranla çok daha ucuza pazarlanabilmektedir. Bu durum, sağlık harcamaları içinde ilaç giderlerinin yüksek olduğu toplumlarda siyasi otorite ile sağlık sigorta sistemlerini kaçınılmaz olarak jenerik ilaçların daha fazla kullanılmasını sağlama yönünde çalışmalara yönlendirilmiştir.

Jenerik ilaçlar ABD'de 1984 yılına kadar fazla ilgi görmedi. Çünkü eyaletlerin çoğunda "antisübstitüsyon" yasaları vardı ve bu yasalar eczacıya hekimin yazdığı ilacın yerine jeneriğini verme hakkı tanııyordu. Ancak gerek emeklilerin ve gerekse ortalama yaşın artması nedeniyle çok ilaç kullanma zorluğunda olan yaşlı nüfusun giderek artması, sağlık sigortalarının ilaca giderek daha büyük miktarlarda para ödemesine neden olunca, ilaç giderlerinde tasarruf kaçınılmaz oldu. Benzer şekilde özel sektör de ilaca fazla pay ayırdığının farkına vardı ve jenerik ilaç substitüsyonunu destekledi. Örneğin General Motors ve Ford 1988 yılında bir önceki yıla oranla ilaca %20'nin üzerinde fazla ödediklerini, bunun da her yeni bir araba fiyatının 600-700 \$ fazla olmasına neden olduğunu, bunun ise dış ülkelerde rekabet güçlerini azalttığını ileri sürerek jenerik ilaç uygulamasını desteklediler. Önce 1984'te kongreden çıkarılan bir yasa (Drug Price Competition and Patent Term Restoration Act, ki 1984 yasası olarak bilinmektedir) ile FDA'e daha önce etkin ve güvenli oldukları saptanmış patentli ilaçların jenerik kopyalarına ruhsat verme izni tanındı.¹¹ Bu yasanın ana amacı patent süreleri bitmiş, çok kullanılan ilaçların jenerik eşdeğerlerinin pazara girmesini sağlamak idi.¹⁰ Bu tarihten sonra ABD'de iki yıl içinde 1000'den fazla ilaç, jenerik ilaç ruhsatı aldı. Diğer taraftan, patentli ilaç yerine terapötik eşdeğeri olan jenerik bir ilacın verilmesi demek olan **jenerik sübstitüsyonun** sağlanması için eyaletlerdeki anti-sübstitüsyon yasaları da iptal edildi. Sigortalar en ucuz ilaca para ödemeğe başladılar. Daha da önemlisi hekimler ve toplum jenerik ilaç konusunda bilgilendirildi ve jenerik ilacın da en az patentli ilaç kadar etkin ve güvenilir olduğu ve bunun devlet tarafından ciddi olarak izlendiği anlatıldı. FDA ilk kez 1980'de yayınladığı terapötik eşdeğer olarak kabul ettiği ilaçların bir listesini **Onaylanmış İlaç Ürünleri (Turuncu kitap, Orange Book** olarak da tanınmaktadır) adındaki kitap, 1991 yılına kadar 11 kez basılmıştır. Bu kitaptaki 6000 ilacın %80'inden fazlası terapötik eşdeğer olarak saptanmıştır.¹⁰ FDA sadece, bu yayınında terapötik eşdeğer olarak yer alan ilaçların substitüsyonuna izin vermektedir.¹⁰ Bu

uygulamayla ABD'de sadece 1988 yılında 2 milyar \$ tasarruf sağlanmış,¹² hekimlerin yazdığı jenerik ilaç miktarı 1989 yılında %20 artmış, eczanelerin yaptığı sübstitüsyon 5 yıllık projeksiyon içinde %162.5'lere ulaşmıştır.¹³ 90'lı yıllarda jenerik ilaç tüketiminin tüm tüketimin %50'sine ulaşabileceği ve hatta aşabileceği öne sürülmektedir.¹⁴

Doğal olarak, jenerik ilaçların kullanımına karşı olan ve FDA'nın biyoeşdeğerlilik kriterlerini eleştiren gruplar da bulunmaktadır. Bu konuda ileri sürülen görüşlerden biri "**hekimlerin reçete yazma, ilaç seçme özgürlüklerinin**" ellerinden alındığı yönündedir.¹⁵ Diğer önemli bir eleştiri ise jenerik ilaçların klinik uygulamada her zaman patentli eşdeğerleri kadar başarılı olmadıkları ile ilgilidir. Örneğin, özellikle meme kanseri tedavisinde kullanılan fakat mastalji tedavisinde de çok etkili olan tamoksifen'in ruhsatlı jeneriklerinin kullanılması durumunda meme ağrılarının tekrarlandığı gözlenmiştir.¹⁵ Benzer bir durum atenolol jenerikleri için de bildirilmiştir.¹⁷ Jeneriklerin kullanıldığı yedi olguda biyoyararlanımın artması (hipotansiyon) ve azalması (angina'nın şiddetlenmesi) ile ilgili şikayetler saptanmıştır. Jenerik primidon'la epilepsi tutanaklarının arttığı bildirilmiştir.¹⁷ Tiyoridazinin jenerik kopyalarının FDA'dan onay almasına karşın biyoeşdeğer olmadığına ilişkin yayınlar¹⁸ yanında FDA'nın bu görüşlere katılmadığı yönünde yayınlar¹⁹ da vardır. Bu gibi örnekleri çoğaltmak olasıdır.

Türkiye patent anlaşmasını kabul etmemiştir, dolayısıyla ülkemizde patent koruması altında olan ilaç yoktur. Bununla birlikte yurt dışında yeni ilaç olarak ruhsat almış (patentli) ilaçlara, gerekli evraklar düzenlendiğinde Sağlık Bakanlığı'nca ruhsat verilmektedir. İstenen evraklar ise bu ilaçla ilgili olarak diğer ülkelerde yapılmış ve yayınlanmış bulunan çalışmalarla sınırlı kalmaktadır. Patent sözkonusu olmadığından bu ilaçların farmasötik eşdeğerlerine de benzer evrakların hazırlanması koşuluyla hemen ruhsat verilebilmektedir. Böylece, piyasada aynı etken maddeyi, aynı miktarda ve aynı farmasötik şekilde içeren birden fazla ilaç, birbirinden çok farklı fiyatlarla bulunabilmektedir. Bu fiyat farkı bazı kalemlerde %50'lere ulaşmakta hatta bazen aşmaktadır. Ancak bu koşullarda piyasaya çıkan ilaçların terapötik eşdeğerlilikleri şüphelidir ve tartışma da burada yoğunlaşmaktadır. Piyasadaki ilaçlara ruhsat verme yetkisi Sağlık Bakanlığı'nda olduğuna göre ve "**ilaçta ikinci kalite**" olamayacağına göre herkes piyasadaki ilaçların aynı etkinlik ve güvenilirliğe sahip jenerik eşdeğer olduklarını kabul etmek zorundadır. Aslında bu koşullarda bunun aksini de kimse savunamaz. Savunamaz çünkü Bakanlık dahil hiç bir kimse bunların karşılaştırmalı biyoyararlanımları hak-

kında hiç bir şey bilmemektedir. Ama Sağlık Bakanlığının bilimsel kurullarına danışarak ve kendi yetkisini kullanarak bu ilaçların biyoeşdeğer olduklarına kanaat getirmiş olmalı ki ruhsat vermiştir. Hekimiyle, eczacısıyla, hastasıyla bir toplum kendi adına karar verme yetkisini vermiş oldukları Bakanlığa artık inanmak durumdadırlar. O halde bu ilaçlar arasından seçim hangi kriterlere göre yapılmaktadır? Hekimin elinde bu konuyla ilgili bilimsel her hangi bir veri olmadığından seçimi genellikle subjektif kalmaktadır. Her ne kadar deneyimlerine dayanarak seçim yaptıkları ileri sürülmekteyse de bu iddia hem bilimsel gerçeklere hem de etik kurallara ters düşmektedir.

Dolayısıyla bu konuda tek bir çözüm vardır: ruhsat aşamasında yeni ürünler için referans ürünlerle biyoeşdeğer olduklarını kanıtlayan, uluslararası standartlara uygun araştırmaların yapılmasını ve sonuçlarının Sağlık Bakanlığı'na bildirilmesini zorunlu kılmaktır.

KAYNAKLAR

- 1- The Roles Governing Medicinal Products in the European Community Vol: III Addendum No: 2, May 1992.
- 2- 21 Code for Federal Regulations. Ch 1 (4-1-90 Edition) Food and Drug Administration, HHS.
- 3- Parker R.E., Martinez. D.R. and Covington. T.R.: Drug Product Selection-Part 3: The Orange Book, Amer. Pharm. NS31: 47-55, 1991.
- 4- Ross. M.B.: Status of Generic Substitution, Hosp. Formul, 24:441-449, 1989.
- 5- Shargel. L. and Yu. A.B.C.: Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics III. Ed., Appleton and Lange, 1993.
- 6- Ağabeyoğlu. I.: Antibiyotiklerde Biyoyararlanım, İlaç ve Tedavi Dergisi, 6: ÖE11, 1993.
- 7- Kayaalp. O.S.: Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 6. Baskı, 1. Cilt, Feryal Matbaası, Ankara, 1991.
- 8- Meyer. MC.: Scientific basic of Bioavailability and Bioequivalence Testing. Amer. Pharm. NS31. 47-52, 1991.
- 9- Hendeles. L.et al.: Food-Induced Dumping from a "once-a-day" Theophylline Product as a Cause of Theophylline Toxicity. Chest. 87: 758-65, 1985.
- 10- Nightingale. SL. and Morrison. JC.: Generic Drugs and the Prescribing Physician, JAMA 258. 120-1204, 1987.
- 11- Drug Price Competition and Patent Term Restoration Act. Pub L 98-417, 98 Stat 1585 21 USC No. 355, 1984.
- 12- Williams. RL.: Generic Drugs. Why all the fuss Again? American Pharmacy, 26 (99: 21, 1986.)
- 13- Anonymous. Substitution on the Rise: Pharmacist Choice up Again. Pharmacy Times, October 1990, p. 50.
- 14- Lamm. PP.: Generic Equivalents: Issues and Concerns. Persp. Clin. Pharmacol. 26: 309, 1986.
- 15- Ballin. JC.: Therapeutic Substitution-Usurpation of the Physician's Prerogative, JAMA 257: 528-529, 1987.
- 16- Hayward. JT. and Fentiman. IS.: Generic Prescribing. Brit Med J. 292. 762, 1986.
- 17- Anonymous., Problems With Generic Atenolol Pharmaceu. J. October 17: 472, 1987.
- 18- Barone. JA., Colaizza. JL.: Critical Evaluation of Thioridazine Bioequivalence. Drug Intell Clin. Pharm. 19. 847-58, 1985.
- 19- Hamrell. M.R. et al.: Bioequivalence of Generic Thioridazine the FDA Viewpoint, Drug Intell Clin. Pharm. 21. 362-72, 1987.

Peptik ülser hastalıkları ve tedavisi

Prof. Dr. Nurettin ABACIOĞLU* Doç. Dr. İclal ÇAKICI*

PEPTİK ÜLSER HASTALIĞI

I. GENEL

A. TANIM

Peptik ülser hastalığı, üst gastrointestinal yolun mukozasında oluşan dairesel lezyonlarla karakterize bir grup bozukluğu tanımlar.

Peptik ülser hastalığı olarak başlıca mide ve duodenum ülserleri sınıflandırılabilir.

Lezyonlar gastrik sıvıya maruziyet olan yörelerde görülür.

B. GÖRÜLEN BİÇİMLERİ

1. Duodenal ülserler

Hemen tümüyle duodenal yumruda oluşur (duodenumun ilk bir kaç cm'si). Az bir biçimi de soğan ile ampul arasında oluşur.

2. Gastrik ülserler

Genellikle antrum veya antral-fundal kavşakta oluşur.

3. Peptik ülser hastalığının az görülen biçimleri

a. Stres ülseri: Ciddi travma veya hastalık sonrasında, büyük yanıklar veya sepsisi takiben görülür. Stres ülserinin genelde oluştuğu kısım midenin proksimal kısmıdır.

b. Zollinger-Ellison sendromu: Peptik ülser hastalığının şiddetli biçimidir. İnatçı ülser aşırı gastrin hiperasitide ve en az bir gastrinoma (pankreasın nonbeta adacık hücre tümörü) eşlik eder.

c. Stomal ülserler (marjinal ülser): Ülser ameliyatı olmuş hastalarda, semptomsuz bir dönemden sonra ülser rekürrensini anastomoz veya ince barsak distalinde görülmesiyle karakterize bir hastalık.

d. İlaçla ilgili ülserler: Nonsteroidal antiinflamatuar ilaçlar (NSAİD) gibi gastrik mukozayı tahrip eden ilaçların kronik kullanılması sonucu ortaya çıkar.

C. SIKLIK

Peptik ülser hastalığı yukarı gastrointestinal yolun

en sık görülen bozukluğudur.

1. Duodenal ülserler nüfusun %4 ile %10'unu etkilerken, gastrik ülserler nüfusun yaklaşık %0.03-%0.05'inde görülmektedir.
2. Yaklaşık olarak peptik ülserlerin %80'i duodenal, %20'si ise gastrik ülserlerdir.
3. Duodenal ülserlerin büyük kısmı 20-50 yaş arasında ortaya çıkar; gastrik ülserlerin ise başlangıç yaşı 45-55 arasındadır.
4. Duodenal ülserler erkeklerde kadınlara oranla 2 kez daha fazla görülür; gastrik ülser ise kadın ve erkeklerde eşit oranda ortaya çıkar.
5. Gastrik ülserli hastaların yaklaşık %10-20'sinde aynı zamanda duodenal ülser de bulunur.

D. TANIMLAMA

1. Ülser büyüklüğü değişkendir. Ortalama duodenal ülser çapı 1 cm'den küçüktür. Buna karşın gastrik ülser çapları ise 1-2.5 cm arasındadır.
2. Ülserler genelde keskin demarke durumdadır ve yuvarlak, oval ya da eliptik bir biçimdedir.
3. Ülser etrafındaki mukoza tipik olarak iltihaplı ve ödemli bir biçimdedir.
4. Ülserler mide propria kasına penetre olurlar. Bazı vakalarda seroza ve hatta pankreasa kadar bu penetrasyonun genişlediği görülmektedir.
5. Ülser tabanında fibröz ve granülasyon dokusu ve nekrotik debris oluşmaktadır. Ülser iyileşmesi sırasında ülser yüzeyinin kenarlarından başlayan ve epitel dokudan oluşan bir yara izi meydana gelmektedir.

E. ETİYOLOJİ

Peptik ülser hastalığının gerçek oluşum nedeni tam olarak tanımlanmamıştır.

Buna karşın hastalığın gelişiminde riski arttıran çeşitli faktörler bilinmektedir.

1. Genetik faktörler:

- a. Genel nüfus içerisinde, kan bağı olan ülser hastaları olmayanlara oranla iki misli fazladır.
- b. Kan grubu tipi: O kan grubuna sahip olan insanlarda duodenal ülser görülme sıklığı normalin üstünde saptanırken, A kan grubu kana sahip olanlarda gastrik ülser görülme sıklığının daha

* Gazi Ü. Eczacılık Fak. Farmakoloji ABD.

yüksek olduğu bulunmuştur.

2. Sigara içme:

Sigara içenlerde gastrik ülser oluşma riskinin daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bunun yanısıra, sigara içiciliğinin ülser iyileşmesini geciktirdiği ve ayrıca iyileşmiş ülserin tekrar ortaya çıkmasına neden olduğu anlaşılmıştır. Sigara içindeki nikotin safra ve pankreatik bikarbonat sekresyonunu azalttığı gösterilmiştir. Diğer yandan, sigara içme mide asidinin duodenuma boşalmasını akselere eder.

3. NSAİD'ler:

Aspirin, indometazin gibi NSAİD'lerin kronik kullanımını gastrik ülser oluşumunu arttırmaktadır.

- Bu ilaçlar, gastrik mukozada yaralanmayı, hidrojen iyonlarının mukozaya geri difüzyonunu temin etmek suretiyle oluştururlar.
- NSAİD'ler mukozada stoprotektif etkisi olan prostaglandinlerin (PG) sentezini inhibe ederler.

4. Alkol:

Bilinen bir mukozal iritan olan alkol, yüksek miktarlarda tüketildiğinde gastrik mukozada belirgin bir irritasyon oluştururlar.

5. Kahve:

Hem regüler ve hem de dekafeinize kahve, gastrik sıvının oluşumunu tetikleyen hormon olan gastrinin salıverilmesini stimüle ederler. Buna karşın kahve ile peptik ülser hastalığı arasında direkt bir ilişki kanıtlanamamıştır.

6. Kortikosteroidler:

Yeni çalışmalara göre bu ilaçlar ülser oluşma riskini iki kez daha fazla arttırmaktadır.

Kortikosteroidlerle indüklenen ülserlerde perforasyon ve hemoraji oluşma sıklığı yüksektir. Olayın daha komplike hale gelmesi yönünden ise bu ilaçlar ülser semptomlarını maskeleyebilir.

7. İlişkili bozukluklar:

Peptik ülser hastalığı hiperparatiroidizm, amfizem, romatoid artrit ve alkolik sirozu olan hastalarda ilişkili olarak daha çok görülmektedir.

8. İleri yaş:

Pilor dejenerasyon mide içine refluksa neden olmakta, bu da ülser oluşumuna uygun bir çevresel ortam yaratmaktadır.

9. Campylobacter pylori:

Bu bakteri duodenal ülser ve gastrit oluşumu ile ilgilidir.

10. Fizyolojik faktörler:

Peptik ülser patogenezi oluşumunda tayin edici anahtar role sahip özellikler arasında stres ve kişilik öne sürülmekle beraber, bugün için bunun minör etkiye sahip olduğu anlaşılmıştır.

F. FİZYOPATOLOJİ

Gastrik mukoza ile mukozal korrozyonu oluşturan faktörler arasındaki dengenin bozulması ülser oluşumuna neden olur.

1. Protektif faktörler:

- Normal koşullarda mide mukozası luminal asid ile epitel hücreleri arasında bir bariyer görevi yapan mukus salgırlar. Bu bariyer, hidrojen iyonlarının mukozaya geri difüzyonunu yavaşlatarak mide ve duodenum tarafından salgılanan bikarbonat iyonları tarafından nötralize edilmesini temin ederler.
- Bazik ve nötral pankreatik safra sıvıları mideden duodenuma asid girişini tamponlar.
- İntakt mukozal bariyer, mukozal hücreleri gastrik asidin geri difüzyonundan korur. Aynı zamanda, bu bariyer lokal kan akımının artışı temin ederek, bu akım içinde yöreye besin maddeleri ve hidrojen iyonları gibi toksik maddelerden arınmayı temin edecek diğer maddelerin akümülyasyonunu sağlar. Mukozal bütünlük, hücre büyümesi ve lokal travmadan sonra tamirati da olanaklı kılar.

2. Korrozif faktörler:

Peptik ülser hastalığı, gastrik mukozanın pepsin, HCl ve diğer gastrik sekresyonlar gibi iritan etkiye karşı korrozyonu önleyebilecek bir direnç gösterebilme yetersizliğidir.

- Gastrik asid ve pepsine maruziyet ülser oluşumu açısından gereklidir.
- Mukozal bütünlüğün bozulması, gastrik asidin lümeninden mukozal hücrelere geri difüzyonuna olanak sağlar. Bu da patolojiye neden olur.

3. Peptik ülser hastalığı ile ilgili fizyolojik defektler:

Duodenal ve gastrik ülseri olan hastalardaki başlıca defektler:

a. Duodenal ülserli hastalardaki defektler:

- Gastrik asid salgılanmasındaki kapasite artışı
 - Bazı duodenal ülserli hastalarda normallere oranla HCl üreten pariyetal hücreler bakımından iki misli fazlalık söz konusudur.
 - Duodenal hastaların yaklaşık %70'inde serum pepsinojen I düzeylerinde artış ve ilişkili olarak da pepsin salgılama kapasitesinde yükselme vardır.
- Pariyetal hücrelerin gastrine cevaplılığında artış
- Post-prandiyal gastrin sekresyonunun normalin üzerine çıkması
- Düşük pH'da, gastrin salgılanmasında defektif inhibisyon (post-prandiyal asid sekresyonunun supresyonunda olası bir yetmezlik)
- Gastrik boşalmada, normal üstü bir hızın ortaya

çıkması sonucunda duodenuma büyük bir asid yükünün bindirilmesi.

b. Gastrik ülserli hastalardaki defektler:

- (1) Gastrik mukozal dirençte yetmezlik, direkt mukozal yaralanma veya her ikisinin bulunması
- (2) Serum gastrin düzeylerinde artış
- (3) Duodenumdaki asid ve yağlara karşı dinlenme durumunda iken pilorik basıncın düşmesi
- (4) Gastrik boşalmada gecikme
- (5) Safra ve diğer duodonal içeriğin artan reflüksü
- (6) Mukozal PG düzeylerinde bozulma

G. KLİNİK TANIMLAMA

Peptik ülser hastalığı olan hastalarda belirti ve semptomlar hastanın yaşı ile lezyonun yerine bağlı olarak değişiklikler göstermektedir. Hastaların sadece %50'si klasik ülser semptomlarına sahiptir. Geri kalan %50'si ise ya asemptomatiktir ya da atipik semptomlar gösterdikleri gözlenmiştir.

1. Ağrı:

Hastalar, tipik olarak mide kaynaması, mide sancısı, yanma, sızı ve kramp-benzeri ağrılar tarif etmektedir. Bazı hastalarda karın ağrısı ve açlık hissi ortaya çıkmaktadır. Peptik ülser ağrısının kimyasal uyarım veya spazma bağlı oluşup oluşmadığı belirgin değildir.

- a. Duodonal ülser ağrısı duyumsaması, ksifoid yanındaki küçük orta epigastrik alan ile sınırlıdır. Ağrı alt arka kaburgalarda veya sağ omuzda da duyumsanmaktadır.
- b. Gastrik ülser ağrısı ise sol subkostal bölge gibi daha lokalize bir yörededir.
- c. Duodonal ülser ağrısı olan hastalar sık olarak gece yansı ile sabaha karşı saat 2 arasında iken uyanırlar. Hemen hemen kahvaltı öncesi böylesi bir ağrının görülmesi söz konusu değildir. Bunun tersi olarak gastrik ülser nadir olarak noktömal ağrıya neden olur.
- d. Gıdalar, genellikle duodonal ülser ağrısını geçirirken, gastrik ülser ağrısının oluşumuna neden olurlar. Bu bulgu, duodonal ülser hastalarının kilo almalarına karşılık, gastrik ülserli hastaların kilo kayıplarının nedenini açıklar. Duodonal ülserli hastalarda ağrının karakteristik olarak oluşumu öğünlerden sonraki 90 dakika ile 3 saat arasında görülür. Bu ağrı olgusu gastrik ülserli hastalarda 45 ile 60 dakikalar arası bakımından söz konusudur.

2. Bulantı ve kusma, her iki ülser tipi bakımından söz konusudur.

3. Hastalık gidişatı, duodonal ve gastrik ülserler bakımından spontan remisyon ve eksarbasyonlarla kronikleşmeye eğilimlidir. Başlangıç semptomlarının görülmesi itibariyle bir yıl içerisinde bir tekrarlama görülür.

- a. Tekrarlama daha sık olarak ilk ve sonbaharlarda görülmesi bakımından mevsimseldir.
- b. Profilaktik ilaç tedavisi yan etki risklerine bağlı olarak önerilmez. Buna karşın eğer tekrarlama sık veya şiddetliyse bu koşullarda, profilaktik ilaç tedavisi yapılır.

H. KLİNİK DEĞERLENDİRME

1. Fiziksel belirtiler:

Peptik ülser hastalığı olan hastalarda genelde derin epigastrik bir hassasiyet vardır. Duodonal ülserli hastalarda aynı zamanda, duodonal yumruda unilateral bir spazm görülür. Gastrik ülserli hastalarda ise kilo kaybı söz konusudur.

2. Diagnostik test sonuçları:

- a. Kan testleri: Hiperkromik anemi tablosu
- b. Feçes testleri: Kronik ülserde gizli kan
- c. Gastrik sekresyon testleri: Duodonal ülserli hastalarda HCl hipersekresyonu. Gastrik ülserli hastalarda normal veya yarı normal HCl sekresyonu.
- d. Yukarı GI kanal incelemeleri (Baryum x-ışını):
- Vakaların %80'inde ülser krateri
- Duodonal ülseri düşündüren duodonal yumru deformiteleri
- e. Yukarı GI endoskopi: Baryum x-ışını ile yeterli teşhis konulamadığında, %95 vakada etkin bir biçimde teşhis konulma yöntemidir.
- f. Biyopsi: Maliyn gastrik ülser teşhisi.

II. TEDAVİ HEDEFLERİ

- A. Ağrı ve ülser semptomlarını geçirmek. Ülser iyileşmesini temin etmek.
- B. Peptik ülser hastalığı komplikasyonlarını önlemek.
- C. Yeterli beslenmeyi temin etmek.
- D. Terapötik uyuncu temin için hastayı hastalığı hakkında eğitmek.

III. TEDAVİ

A. İlaç tedavisi:

Peptik ülser hastaları genellikle antiasidler ve histamin₂ (H₂)-reseptör antagonistlerince tek veya her ikisi ile birden tedavi edilir. Diğer ilaçlar gerekirse tedaviye katılır.

Noktömal asid sekresyonunu suprese eden ilaç

rejimi uygulanması duedonal ülser iyileşme hızı bakımından en iyi sonucunu vermektedir. İlaç tedavisi semptomatik düzelmeyi teminle 4-6 haftada ülser iyileşmesini sağlamaktadır.

1. Antiasidler

- Bu bileşikler, gastrik asid nötralizasyonu ile ülser ağrısını geçirir ve iyileşme sağlarlar.
- Çalışmalar antiasid ve H₂-reseptörblokörlerinin eşit etkinliğe sahip olduklarını göstermiştir.
- Başlıca antiasidler magnezyum, alüminyum, kalsiyum ve sodyum tuzları halindedir.

En fazla kullanılan bileşikler ise, alüminyum ve magnezyum hidroksiddir.

a. Etki mekanizması ve terapötik etki:

Antiasidler, gastrik içerikte toplam asid yükü ve konsantrasyonunu azaltırlar.

Gastrik pH'ı artırarak da pepsin aktivitesini inhibe ederler.

Ek olarak, gastrik mukozal bariyeri güçlendirirler.

b. İlaç seçimi:

(1) Sistemik olmayan antiasidler:

Magnezyum veya alüminyum türevleri gibi nonsistemik olanlar, yoğun ülser tedavisinde alkaloz oluşma riskini ortadan kaldırdığı için sodyum bikarbonat gibi sistemik olanlara tercih edilir.

(2) Sıvı antiasid ilaç biçimleri:

Bu ilaç şekillerinin tabletlere oranla daha fazla tamponlama kapasitesi vardır. Buna karşın tabletlerin taşıma kolaylığı bulunmaktadır. Her iki dozaj biçiminde de boyut ve kullanım sıklığı bakımından hasta uyuncu sınırlıdır.

(3) Antiasid karışımlar:

Alüminyum+magnezyum hidroksid karışımları gibi antiasid karışımlar tek olarak kullanıldıklarına oranla daha düşük dozda ve daha uzun etkili olarak kullanılma olanağı sağlarlar.

a. Etki mekanizması ve terapötik etki:

Antiasidler, gastrik içerikte toplam asid yükü ve konsantrasyonunu azaltırlar.

Gastrik pH'ı artırarak da pepsin aktivitesini inhibe ederler.

Ek olarak, gastrik mukozal bariyeri güçlendirirler.

b. İlaç seçimi:

(1) Sistemik olmayan antiasidler:

Magnezyum veya alüminyum türevleri gibi nonsistemik olanlar, yoğun ülser tedavisinde alkaloz oluşma riskini ortadan kaldırdığı için sodyum bikarbonat gibi sistemik olanlara tercih edilir.

(2) Sıvı antiasid ilaç biçimleri:

Bu ilaç şekillerinin tabletlere oranla daha fazla tamponlama kapasitesi vardır. Buna karşın tabletlerin taşıma kolaylığı bulunmaktadır. Her iki dozaj biçiminde de boyut ve kullanım sıklığı bakımından hasta uyuncu sınırlıdır.

(3) Antiasid karışımlar:

Alüminyum+magnezyum hidroksid karışımları gibi antiasid karışımlar tek olarak kullanıldıklarına oranla daha düşük dozda ve daha uzun etkili olarak kullanılma olanağı sağlarlar. Bunun yanısıra bu tür karışımlar birbirleri ile etkileşerek, bir diğerine ait olan istenmeyen etkileri de önleyebilirler (Ömek: Alüminyum hidrokside ait konstipan etkinin magnezyum hidroksidin diyaretik etkisi ile ortadan kaldırılması).

(4) Kalsiyum karbonat:

Bundan kaçınmak gerekir. Çünkü kalsiyum karbonat rebound asid oluşumuna nedenle ağrının giderilmesini ve ülserin iyileştirilmesini geciktirir ve konstipasyon oluşumuna neden olur.

Bu bileşiğin diğer potansiyel advers etkisi hiperkalsemidir.

Süt veya başka bir alkalem madde ile beraber alınmasında bu risk daha da artar.

Süt-alkali sendromu (hiperkalsemi, alkaloz, azotemi, nefrokalsinoz) da oluşabilir.

c. Uygulama ve dozaj:

(1) Antiasidler asid-nötralizasyon kapasiteleri (ANK) bakımından büyük farklılıklar gösterirler.

Asid-nötralizasyon kapasitesi 1 N HCl çözeltisini 15 dakikada pH 3.5'a getiren antiasid miktarının miliekivalen olarak ifadesine denmektedir.

Pek çok duedonal ülserli hastada, gastrik içeriğin nötrale edilebilmesi için 50

mEk/saat antiaside gereksinim bulunmaktadır.

Bu bakımdan ihtiyaç duyulan doz o spesifik antiaside ait ANK düzeyine göre saptanmak durumundadır.

- (2) Yemekten 1 saat sonra antiasid alınması 2-3 saatlik tampon etki oluşmasını sağlar. Yemekten 3 saat sonra ek bir dozun daha alınması tamponlamayı bir saat daha uzatır. Ters olarak, boş mideye antiasid alınması 20-40 dakikalık tamponlama sağlar.
- (3) Sonuç olarak, tipik bir antiasid rejimi her öğünden 1 ve 3 saat sonra ve yatar-ken olmak üzere düzenlenmelidir.

(4) Dozaj:

(a) Her antiasid ürünün ANK değeri çok fazla değiştiği için süspansiyon mililitresi veya tablet sayısı olarak standart bir dozaj bilmek olanağı yoktur.

Buna karşın duedonal ülseri olan hastalar bireysel doz olarak 80, 160 mEk ANK değerine ihtiyaç gösterirler (30-60 ml alüminyum veya magnezyum hidroksid süspansiyonu).

Bu yaklaşıma göre günde 7 kezlik bir antiasid rejimi uygulanması 420 ml süspansiyona ihtiyaç gösterir ki bu büyüklükte doz alımı ve sıklığı antiasid tedavi rejimine uyuncu azaltılmaktadır.

(b) Antiasid tedavisi genelde 6-8 hafta devam eder.

d. Uyarılar:

- (1) Kalsiyum karbonat ve magnezyum içeren antiasidler renal hastalıkları olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.
- (2) Sodyum bikarbonat hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği, şiddetli renal bozukluklar ve ödemi olan hastalarda kontrendikedir. Ülser tedavisinde kullanılmamalıdır.
- (3) Tüm antiasidler yaşlılarda (özellikle gastrointestinal motilitesi düşmüş) ve renal yetmezliği olan hastalarda dikkatlice kullanılmak durumundadır.
- (4) Barsak tıkanması ve dehidratasyon sorunu olan hastalarda alüminyum içeren antiasidlerin dikkatle kullanılması gerekmektedir.
- (5) Kalsiyum karbonat ile alkali bir madde- nin (sodyum bikarbonat gibi) ve sütün

kombinasyonu süt-alkali sendromunu oluşturabilir.

- (6) Renal yetmezliği olan hastalarda magnezyum içeren antiasidler hipermagnezemiye neden olabilir.
- (7) Kalsiyum karbonat ve alüminyum içeren antiasidlerin kullanılması hastalarda konstipasyon oluşmasına neden olur.
- (8) Diyare, magnezyum içeren antiasidlerin genel advers etkileri arasındadır. Eğer diyare ortaya çıkar ise hasta antiasid karışımındaki magnezyumu alüminyum hidroksid ile değiştirmelidir.
- (9) Önemli etkileşimler:

- Antiasid ilaçların gastrik pH'yı değiştirmeye bağlı alınan maddelerin absorpsiyonunu etkilemesi nedeniyle, yüksek ilaç etkisi oluşturma potansiyeline sahip olmaktadır.

- Absorpsiyonun etkilenmesine bağlı terapötik efikasitedeki değişimin önlenmesi için oral yoldan uygulanacak diğer ilaçların antiasid alımından en az 30-60 dakika önce alınması gerekmektedir.

(a) Antiasidler tetrasiklinlerle bağlanarak, absorpsiyonu inhibe eder ve terapötik efikasitesini düşürürler.

(b) Antiasidler enterik kaplı ilaçları tahrip ederek midede prematür ilaç dissolüsyonuna neden olurlar.

(c) Antiasidler, simetidin, ranitidin, digoksin, izoniazid, antikolinerjikler, demir preparatları ve fenotiazin gibi ilaçların absorpsiyonunu geciktirirler.

(d) Antiasidler sukralfatın terapötik etkilerini azaltabilirler.

2. H₂-Reseptör antagonistleri

Relatif olarak yeni olan bu ilaçlar, diğer antiülser ilaçlara oranla GI motilitedeki azalma oluşturma farkı nedeniyle tercih nedenidirler.

(a) Etki mekanizması ve terapötik tesirler:

- H₂-reseptör antagonistleri histaminin pariyetal hücrelerdeki reseptör yörelerinde oluşturdukları etkileri kompetitif bir biçimde inhibe ederler.

- Bu etki ile gastrik asid sekresyonunun hacmi ve hidrojen iyon konsantrasyonu azalır.

- Sonuçta, pek çok ülserle ait iyileşme de hızlanır.

(b) İlaç tercihi:

- Simetidin, ranitidin veya famotidin peptik ülserlerin veya hipersekresyon durumlarının (örneğin; Zollinger-Ellison sendromu) tedavisinde kullanılır.
- Yeni bir H₂-reseptör antagonisti olan nizatidin duedonal ülser rekürrensini önlenmesinde kullanılabilmeyle beraber klinik uygulamadaki yeri henüz tam olarak belirginleşmiş değildir.

(1) Simetidin;

- Klinik kullanımda kabul görmüş ilk H₂-reseptör antagositidir.
- Gastrik asid sekresyonunu 1000 mg'lık toplam günlük doz itibariyle %50 oranında düşürür.

(2) Ranitidin:

- Daha potent etkili bir ilaçtır.
- Gastrik asid sekresyonunu 300 mg'lık toplam günlük doz itibariyle %70 oranında düşürür.

(3) Famotidin:

- En güçlü H₂-reseptör blokördür.
- 40 mg'lık dozdan sonra ortalama nokturnal gastrik asid sekresyonunu 10 saat süre ile %94 oranında düşürür.

(c) Uygulama ve dozaj:**(1) Simetidin:**

Oral olarak 4x300 mg (öğün ve yatma zamanı) olarak 8 hafta süre ile uygulanır.

(a) Alternatif olarak, duedonal ülserli hastalar günlük 2x400 mg veya yatma zamanı 800 mg olarak alabilir. 800 mg'lık yatma zamanlık tek doz gastrik ülser tedavisinde de yeterlidir.

(b) Yatan hastalar, parenteral olarak dozlanabilir. 300 mg 20 ml'de dilüe edilerek her 6 saatte bir 1-2 ml i.v. olarak doz alınır.

(c) Duedonal ülser profilaksisinde 400 mg yatma zamanı oral olarak kullanılabilir. Buna karşın simetidinle profilakside hastaların %20-40'ında ülser reküre olur.

(2) Ranitidin:

- Genellikle 2x150 mg günlük olarak uygulanır.
- Alternatif olarak duedonal ülserli hastalar yatma zamanı 300 mg alabilir.
- Tedavi 8 hafta sürer.

(a) Yatan hastalara, i.v. ve i.m. olarak her 6-8 saatte bir 50 mg ranitidin uygulanır.

(b) Profilaktik tedavi ülser oluşma riskini düşürmek için uygulanabilir. Profilaktik doz yatma zamanında 150 mg'dır.

(3) Famotidin:

- Duedonal ülserli hastalar akut olarak yatma saatinde 40 mg'lık oral dozlam şeklinde 8 hafta süre ile uygulanır.

- Profilaktik tedavi için yatma saatinde 20 mg uygulanır.

(a) Yatan hastalara i.v. olarak her 12 saatte bir 20 mg uygulama yapılır.

(b) Simetidin ve ranitidine benzer olarak ilaç kesilmesini takiben ülser rekürrensi oluşabilir.

(4) Nizatidin:

- Duedonal ülserli hastaların tedavisinde günde bir kez 300 mg per os, yatma zamanı veya 2x150 mg per os 8 hafta kullanılır.

- Profilaktik tedavi için doz yatma saatinde 150 mg'dır.

(d) Uyarı ve takibe ilişkin etkiler:

(1) Ranitidin hepatik yetmezliği olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Hepatotoksisite genel biryan etki olmamakla beraber i.v. uygulama sırasında ortaya çıkabilmektedir. Simetidin de benzeri hepatotoksik etkisi vardır.

(2) Simetidin trombositopeni, agranülositoz ve hepatotoksisite gibi hematolojik bozukluklar oluşturabilmektedir.

(3) Tüm bu ilaçlar başağrısı ve sersemlik oluşturur. Simetidin ek olarak, özellikle 60 yaş ve üstü ile böbrek ve karaciğer yetersizliği olan hastalarda konfüzyona da neden olur.

(4) Simetidin zayıf androjenik etkisi olup erkeklerde jinekomasti ve impotens oluşturur.

(5) Simetidin ve ranitidin nadiren bradikardi oluşturabilir.

(6) Önemli etkileşmeler:

(a) Simetidin karaciğerin sitokrom P-450 mikrozomal enzim sistemine bağlanıp inhibe ederek fenitoin, teofilin, fenobarbital, lidokain, varfarin, imipramin, diazepam ve propranolol gibi ilaçların metabolize edilmesini engeller.

(b) Simetidin hepatik kan akımını düşürerek propranolol ve lidokainin klerensini azal-

tır.

- (c) Antiasidler simetidin ve ranitidinin absorpsiyonunu geciktirdiği için bu ilaçlardan 1 saat sonra alınmalıdır.
- (d) Simetidin prokainamidin ekskresyonunu renal tübül sekresyon bölgesinde inhibisyon yaparak engeller.

3. Sukralfat

Bu mukozal protektan, nonabsorbl disaerid yapısında olup sukroz ve alüminyum içerir.

a. Etki mekanizması ve terapötik tesirler:

Sukralfat ülser kraterinin tabanına yapışarak gastrik asid ve safra tuzlarına karşı bir bariyer oluşturur.

- (1) Sukralfatın ülser iyileştirici efikası H₂-reseptör anatagonistlerinininkiyile karşılaştırılabilir düzeydedir.
- (2) Duedonal ülserler sukralfat tedavisine gastrik ülserlerinden daha iyi cevap verir.

b. Uygulama ve dozaj:

- (1) Sukralfat yemeklerden bir saat önce ve gece yatarken 4x1 g per os olarak verilir.
Radyografi ve endoskopi uygulamasından önce tedavi 4-8 hafta olarak uygulanır.
- (2) Sukralfat tedavisine devam durumu simetidine oranla ülser remisyonu bakımından daha iyi bir gecikme sağlar.

c. Uyarıcılar ve takibe ilişkin etkiler:

- (1) En genel advers etki konstipasyondur.
- (2) Önemli etkileşmeler:
- Antiasidler sukralfatın mukozal bağlanmasını azaltarak terapötik efikasini düşürürler.
 - Antiasidler sukralfatla kombine uygulanıyorlar ise bu ilaçtan 30-60 dakika sonra alınmalıdır.

4. Gastrointestinal antikolinerjikler

Belladon yaprağı, atropin, propantelin gibi madde veya yardımcı ajanlar refrakter duedonal ülser ağrılarının geçirilmesinde kullanılmaktadır. Ancak bu ajanların ülser iyileştirilmesinde kanıtlanmış bir değeri yoktur.

- a. Antikolinerjikler, antiasidlerle kombine olarak verildiklerinde gastrik boşalmayı geciktirip antiasid retansiyonunu uzatırlar. Yüksek dozlarda ve gece alındıklarında en etkin terapötik düzey sağlarlar.

- b. H₂-reseptör antagonistlerinin etkili olmadığı hastalarda zaman zaman kullanılırlar.
- c. Gastrik ülserli hastalarda gastrik boşalmayı uzattıklarından kontrendikedirler. Aynı zamanda dar açılı glokom ve üriner retansiyonu bulunan hastalarda da kontrendikedirler.
- d. Antikolinerjiklerin advers etkileri arasında konfüzyon, ağız kuruluğu, görme bozuklukları, üriner retansiyon ve konstipasyon vardır.

5. Prostaglandinler

- Bazı prostaglandinlerin ülser tedavisinde yararları kanıtlanmıştır. Bu ajanlar gastrik asid sekresyonunu suprese edip NSAİD'lerden gastrik mukozanın zarar görmesini engellerler.
- NSAİD'ler aracılığıyla gastrik ülser oluşumunda önleyici etkiye sahip olarak misoprostol'un yararı saptanmıştır.

6. Sedatifler

Endişeli ülser hastalarının rahatlamasını sağlayan ve arttıran bir etkiye sahiptirler.

B. DİĞER TERAPÖTİK ÖLÇÜLER

1. Diyet ve sosyal alışkanlıklarda değişiklikler:

- a. Ülser tedavisinde eskiden öngörülen kati diyet sınırlamalarının bugün için büyük ölçüde gereksiz olduğu düşünülmektedir.

- (1) Eskiden mütedil ve süt temelli diyet biçimleri önerilirdi. Buna karşın, bu biçimdeki diyetlerin ülser iyileşmesini hızlandırdığı çalışmalarla gösterilmiştir. Şimdilerde, uzmanlar ülser hastalarına, gastrik asid salgılanmasında artış yapması nedeniyle süttten kaçınmayı önermektedirler. Yanı sıra süttün mideyi çabuk terketmesi de tamponlayıcı etkiyi zayıflatmaktadır.

- (2) Küçük ve sık yemek yeme (eskiden önerilirdi) ülser ağrısını daha da arttırır. Zira her öğünden sonra 2-4 saatler arasında asid rebound görülür.

- b. Halen yürürlükte olan diyet önerileri başında, gastrik rahatsızlık oluşturacak veya asid sekresyonunu arttıracak yiyecek ve içeceklerden kaçınma bulunmaktadır. Bu kategori içinde kahve, diğer ka-

feinli içecekler ve alkol bulunmaktadır.

- c. Sigara içicisi olan hastaların sigaradan mutlaka vazgeçmeleri gerekmektedir. Çünkü optimal ülser tedavisinde bile sigaranın ülser iyileşmesini belirgin ölçüde yavaşlattığı anlaşılmıştır.
- d. NSAİD'lerden ülser hastalarının kaçınması gerekmektedir.

2. Ameliyat:

Ülser hastalarında oluşan komplikasyonlar, bazen acil müdahale olarak da ameliyatı gerektirebilir. Ülser rekürensini önlenmesi açısından ameliyat bir garanti oluşturabilir.

- a. Ülser hastalığında uygulanan başlıca ameliyat biçimleri arasında şunlar bulunur:
- Antrektomi ve vagatomi kesisi (Billroth 1 prosedürü)
 - Parsiyel gastrektomi ve vagatomi kesisi (Billroth 2 prosedürü)
 - Yüksek seçici (proksimal gastrik) vagatomi
 - Total gastrektomi (Zollinger-Ellison sendromunda tercihler arasındadır.)
- b. Vagatomi, vagus sinir dallarından birinin alınması suretiyle HCI sekresyonunda azalma oluşturur. Antrektomi, antrumun çıkarılması sonucu bir kısım asid sekrete eden mukozanın ve gastrinin esas kaynağı olan bölgenin etkisini ortadan kaldırır.

IV. KOMPLİKASYONLAR

Peptik ülser hastalığına ait başlıca komplikasyonlar aşağıdaki gibi sıralanabilir.

A. Hemoraji:

Bu yaşamı tehdit eden durum, geniş gastrik mukozal irritasyon veya ülserasyon ile akut kanamanın bulunması biçimiyle karakterizedir.

1. Klinik özellikler:

Hasta ya taze kan veya kahve telvesi biçimde mide içeriği kusar. Diğer belirtiler arasında ise, kanlı veya koyu kahve biçiminde dışkılama, diaforez ve senkop bulunur. Önemli ölçüde kan kaybına bağlı hipovolemik şok görülebilir. Kalp atım hızı 110 mmHg'in üstüne çıkar veya sistolik kan basıncı 100 mmHg'in altına düşer.

2. Uygulama:

- a. Hasta stabilizasyonu, kanamanın durdurulması ve daha sonraki kanamaların önlen-

mesi uygulamada önceliklidir.

- (1) Hava, solunum ve dolaşım emniyet altına alınmalıdır.
 - (2) İhtiyaç olursa kristalloid ve kolloidler infüze edilmelidir.
 - (3) Hastanın elektrolit dengesi takip edilmeli ve bozulursa düzeltilmelidir.
- b. Gastrik lavaj nazogastrik veya orogastrik tüp aracılığı ile uygulanabilir. Buzlu serum fizyolojik çözeltisi, aspirasyon içeriğinin kandan temizlenmesine kadar uygulanmalıdır.
- c. Vazokonstriktörler, antiasidler veya H₂-reseptör antagonistleri uygulanabilir. Gastrointestinal düz kası kasan vazopressin damar konstriksiyonunu ve kanama kontrolü için verilebilir.
- d. Hasta, tıbbi uygulamalara cevap vermediği takdirde acil ameliyat düşünülmalıdır.

B. Perforasyon:

Peptik ülserin, gastrik veya duodenal duvara penetrasyonu perforasyon denilen akut acil yardım gereksinimi oluşturan bir duruma neden olur. Perforasyon, genellikle anterior duodenal duvarda lokalize ülser vakalarında ortaya çıkmaktadır.

1. Klinik özellikler:

Ani akut üst abdominal ağrı, rijidite, rebound duyarısızlık, karın seslerinin azalması veya yok olması, karın sertliği başlıca bulgulardır. Birkaç saat sonra semptomlarda azalma olursa da bu son derece tehlikeli olup, peritonit ve şok tabloyu takip eder.

2. Uygulama:

Acil ameliyat gereklidir.

C. Obstrüksiyon (tıkanma)

İnflamatuvar ödem, spazm ve ani korku duodenal veya gastrik yolun tıkanmasına neden olur. Pilon ve proksimal duodenum genel obstrüksiyon yöreleridir.

1. Klinik özellikler:

Hastalar genellikle postprandiyal kusma, iştahsızlık ve kilo kaybı ve abdominal distansiyondan şikayetçidir. Mide şişkinliği ve midede su olup olmadığını anlamak için sarsmak fiziksel tanı açısından yararlı olabilir. Bir gecelik açlıktan sonra gastrik aspirasyon yapıldığında, 200 ml'den çok yiyecek içeriği veya sıvı içeriği bulunması tanı koymada yardımcıdır.

2. Uygulama:

- a. Ülser tedavisindeki rutin ölçütler obstrüksiyonda da başlıca göstergeleri oluşturur.

- b. Obstrüksiyonu olan hastalarda sürekli gastrik emme sıvı ve elektrolit tablosunun dikkatli takibiyle beraber gerekebilir. Rezidüel obstrüksiyonun düzeyini anlamak için 72 saatlik sürekli emmeyi takiben serum fizyolojik yükleme testi uygulanabilir.
- c. Eğer 200 ml'den daha düşük gastrik asid aspire edilirse sıvı beslenmesine başlanabilir. Aspirasyona en az birkaç gün daha, retansiyon ve hastanın düzelme düzeyi ile orantılı diyet uygulamasının sağlanabilmesinin takibi amacıyla devam edilir.
- d. Tıbbi uygulamalar sonuç vermezse ameliyat gerekir.

D. Postsirürjikal komplikasyonlar:

1. Dumping sendromu:

Hızlı gastrik boşalma ile karakterize ve parsiyel gastrektomi geçirmiş hastaların %10'unda görülen tablodur.

a. Nedenler:

Dumping sendromuna neden olan mekanizmalar yeterince tanımlanmamıştır. Buna karşın plazmadan barsak lümenine sıvıların hızlı kaymasının tetiklenmesinde hipertonik kimus (yarısendirilmiş gıda) rol oynar.

b. Klinik özellikler:

Hastalarda halsizlik, sersemlik endişe, ta-

kikardi, kızarıklık, terleme, karın krampları, bulantı, kusma, diyare görülür.

(1) Belirtiler bir öğünden sonra 15-30 dakikalarda (erken dumping sendromu) veya 90-120 dakikalarda (geç dumping sendromu) görülür.

(2) Bazı gec dumping sendromu vakalarında reaktif hipoglisemi görülür.

c. Uygulama:

Hastalara, yüksek protein ve yağ, düşük karbonhidrat içerikli altı küçük öğünle beslenmeleri öğütlenir. Sıvıların öğünlerden 1 saat önce veya 1 saat sonra alınması gerekmektedir. Öğünlerle alınmamalıdır.

Antikolinergikler besinlerin barsaklara geçiş pasajını yavaşlatmak için verilebilir.

2. Diğer postsirürjikal komplikasyonlar:

Gastrik reflü, afferent kör loop sendromu, stomal ülserasyon, diyare, malabsorbsiyon, erken tokluk, demir eksikliği anemisi.

KAYNAKLAR

- 1 Matthews, S.J.: Peptic Ulcer Disense Pharmacy Review (Ed.: L. Shargel), 557-564, Wiley Medical Publ., 1989.
- 2 Gastroenterology Physiology (NMS) (Ed.: J. Bullock, J. Boyle etal.), 275-293, Harwal Publ. Comp., 1984.

Enjektabl Kontraseptifler

Prof. Dr. Ayşe Akın DERVİŞOĞLU*
Dr. Arzu KÖSELİ**

Enjektabl kontraseptifler uzun etkili steroid preparatlarıdır. Etkili fertilitate regülasyonu sağlamaları nedeniyle önemli aile planlaması yöntemi olarak tanımlanırlar. Sadece progesteron içeren depo-medroxyprogesterone acetate (DMPA) ve norethisteroneoenantate (NET-EN) yaygın olarak kullanılmaktadır. Ayrıca aylık enjeksiyonlar şeklinde kullanılan progesteron, medroxyprogesterone acetate, östrojen ve östradiol cypionate kombinasyonu da oldukça yaygındır.

Enjektabl kontraseptifler başlıca ovülasyon inhibisyonu yoluyla etki ederler. Endometrium ve servikal mukus değişikliğine de yol açarlar. Bu değişiklikler fertilitenin azaltılmasında rol oynar.

ENJEKTABL PROGESTİNLER

Enjektabl progestinler çok sayıda ülkede etkin ve yaygın olarak kullanılmaktadır. En yaygın kullanılan enjektabl progestinler, medroksiprogesteron asetat (Depo-Provera ve DMPA) ve noretindron enantat (NET-EN)dir.

Enjektabl kontraseptifler iki ay ya da daha uzun zaman gebelikten koruyucu etki gösterirler. Coitustan bağımsız olması ve sağlık personeli ile düzenli aralıklarla görüşmeye olanak tanımaları başlıca avantajlarıdır. Östrojen kullanımının riskli olduğu durumlarda; diyabet, hipertansiyon, migreni olan kadınlar ile östrojen kullanımının kontrendike olduğu durumlarda kadınlar için en uygun kontraseptiflerdir.

Enjektabl progestinlerin çeşitli olumlu yönlerine rağmen, olası bazı yan etkileri kuşku uyandırmaktadır. Yöntemin kullananlarca benimsenmesine, yüksek devamlılık ve etkinlik hızına ve az sayıda komplikasyonlarına karşın bazı uzmanlar güvenlik açısından üzerinde daha fazla çalışılması gerektiğini savunmaktadırlar.

Enjektabl kontraseptiflerin kadınlar tarafından kolayca benimsenip sevilmesinde kuşkusuz bazı toplumlarda enjektabl ilaçların ağızdan alınanlara göre "daha iyi" olduğu inancının payı vardır. Ayrıca, enjeksiyonlar arasındaki süre uzadıkça yöntem devam hızı yükselmektedir. 1978 yılında yapılan bir araştırmada 3 aylık 150 mg DMPA ile 6 aylık 450 mg DMPA'nın yöntem devam hızları incelenmiştir. 6 aylık enjeksiyonu eden kadınlarda devam hızı %73, buna karşılık 3 aylık

enjeksiyonlarda yöntem devam hızı %57 bulunmuştur.

DMPA üzerinde yapılan çalışmalar 1 yıl süreyle bu yöntemi kullanan her 400 kadından birinin gebe kaldığını göstermektedir. DMPA'nın etkinliğinin yüksek olmasının bir nedeni de, 150 mg'lık bir enjeksiyonun aslında 3 aydan uzun süre koruyuculuk sağlamasıdır. Bu şekilde ikinci enjeksiyon için geciken kadınlara 4-6 haftalık bir "gecikme payı" bırakılmaktadır.

DMPA'nın Olumlu Yönleri

Depo-Provera, östrojen içeren hapların taşıdığı ciddi komplikasyon risklerinin çoğunu taşımaz. Etkinliği yüksektir, uzun sürelidir, ikinci enjeksiyon bir süre gecikse bile koruyucu değeri hemen azalmaz. Uzun etkili olduğu için cinsel ilişkiden bağımsızdır. Yöntemi evde bulundurma koşulu olmadığı için kadına gizlilik sağlar. Bazı kadınlar uzun süreli amenoreyi olumsuz kabul ederken, bazıları da bunu olumlu bir yön olarak kabul ederler.

DMPA, menstruasyonu azaltarak veya durdurarak menstrüel ağrı ve kanamayı menstrüel semptomları ve ovulasyon ağrısını azaltır. Depo-Provera, anemi, dismenore ve endometriozisle birlikte görülebilen, aşırı menstrüel kanamaların tedavisinde kullanılır. DMPA aynı zamanda osteoporoz riski altında bulunan menopozal kadınlarda da faydalı olabilir. DMPA'nın laktasyonu baskılamadığı, tersine kadının emzirme süresini uzatmadığı de gösterilmiştir.

Metabolik Etkileri

Yapılan birçok biyokimyasal çalışma DMPA'nın tek klinik metabolik etkisinin kilo artışı olduğunu göstermiştir. Karbonhidrat metabolizmasına etkisi çok azdır. Lipid metabolizması, sıvı/nitrojen dengesi, kan basıncı, kan koagülasyonu ve fibrinolizis üzerinde klinik değişikliğe neden olmaz. Glukoz toleransı, steroid metabolizması ve immun değişiklikleri ise çok azdır.

Endikasyonları

Depo-Provera, özellikle şu kadınlar için uygun bir yöntemdir:

- Emzirenler,
- Başka çocuk istemediği halde sterilizasyonu tercih etmeyenler veya olamayanlar,
- İleri yaşta olduğu için oral kontraseptif kullanamayanlar,
- Kısa bir süre için etkili ve güvenilir bir yöntem isteyenler, örneğin birkaç ay sonrasında tüp ligasyonu için randevu verilen kadına, o zamana kadar Depo-Provera önerilebilir.

* Sağlık Bakanlığı Ana-Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürü
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Ana Bilim Dalı Öğretim Üyesi

** Sağlık Bakanlığı Ana-Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü

• Kişisel hijyen koşullarının sağlanması güç olan bölgelerde yaşayanlar,

• Orak hücreli anemisi olanlar,

• Kombine oral kontraseptif kullanırken östrojene bağlı komplikasyon geliştirenler veya kardiyovasküler komplikasyon riski altında olanlar. Bu grubun özellikleri arasında şunlar sayılabilir: yüksek kan basıncı, baş ağrısı, bacak ağrıları, aşırı sigara içme, hiperlipemi, 40 yaşından büyük olanlar.

Kontrendikasyonları

Kontrendikasyonları yalnız progesteron içeren oral kontraseptiflerle aynıdır. Ancak enjektabl ovulasyonu inhibe ettiklerinden geçirilmiş ektopik gebelik bu preparatlar için kontrendikasyon değildir.

Başlıca kontrendikasyonlar:

- Kesin ya da şüpheli gebelik,
- Meme maligniteleri,
- Genital sistem maligniteleri,
- Serebrovasküler ya da koroner arter hastalıkları,
- Tanı konulamamış anormal vajinal kanamalar,
- Akut karaciğer hastalıklarıdır.

Sadece progesteron içeren kontraseptif kullananlarda fonksiyonel over kisti insidansının arttığı bildirilmiştir. Bu da rölatif kontrendikasyon olarak kabul edilebilir.

Yan Etkileri

NET-EN ve DMPA menstrüel siklusa değişikliklere ve düzensiz kanamalara yol açarlar. Vajinal kanama artışı vakaların %0.5'ini de görülebilir. DMPA kullanan kadınların 1/3'ünden azı normal menstrüel siklus görürlerken, yansında amenore görülebilir, birinci yıl sonunda NET-EN kullanımında amenore daha nadirdir.

Emzirme ile ilişkisi

Yenidoğanların DMPA'ya maruziyet riskini en aza indirmek için uygulama kadının gebe olmadığından emin olunan bir dönemde yapılmalıdır.

Birçok ülkede DMPA ve NET-EN ile yapılan çalışmalar, bu preparatların hem süt miktarını hem de lak-

tasyon süresini uzattığını göstermiştir.

DMPA kullanan emzikli kadınların bebeklerinin fizik ve mental gelişmelerinin normal olduğu çeşitli araştırmalarla gösterilmiştir.

Kullanılan enjektabl kontraseptifin anne sütü ile bebeğe geçip geçmediği kesin olarak saptanamamıştır. Bu konudaki çalışmalar devam etmektedir.

Fertilitenin Dönüşü

DMPA alımının kesilmesinden sonra fertilitenin dönüş süresi değişkendir. Eldeki verilere göre son enjeksiyon ile konsepsiyon arasındaki süre ortalama 9 aydır. DMPA kullanımı bırakıldıktan 2 yıl sonra kadınların %90'ı gebe kalabilir.

Depo Provera Kullananlar İçin Önemli Uyarılar

Çok etkili bir doğum kontrol yöntemi seçmiş bulunuyorsunuz. Depo-Proverayı dünyada halen 6 milyondan fazla sayıda kadın başarı ile kullanmaktadır. Gebe kalmak istediğiniz zaman bir kaç ay önceden bu yöntemi bırakmanız gerekecektir. Aşağıdaki bilgiler Depo-Provera kullanırken size yardımcı olacaktır.

1. İlk enjeksiyondan sonra 2 hafta süreyle ek bir kontraseptif yöntem kullanın.

2. Eğer AIDS virüsünü (insan immünyetmezlik virüsü veya HIV) kapma riskiniz varsa, Depo-Provera ile birlikte kondom kullanın.

3. Her 3 ayda bir enjeksiyon için kliniğe gidin,

4. Depo-Provera adet düzeninizi bozabilir, adetler arasında lekelenmeye neden olabilir. Bazı kadınlar da uzun süre adet görmeyebilir. Adet düzensizlikleri sizi rahatsız ederse, gebelik veya enfeksiyon kuşkusunu ortadan kaldırmak veya kansızlık yönünden kontrol olmak için kliniğe başvurun.

5. Başka herhangi bir sorunla karşılaşırsanız hekiminize danışın.

KAYNAK

1. Injctable Contraceptives: Safe, Effective and Neglected. Population Policy Information Kit. Population Crisis Committee, Number 7, November 1992.
2. Kontraseptif Yöntemler. Uluslararası Basım. İnsan Kaynağını Geliştirme Vakfı, Yayın No. 1 1990.

	İÇERİK	PREPARAT İSMİ	ENJEKSİYON ARALIĞI	AVANTAJLARI	YAN ETKİLERİ
UZUN SÜRELİ ENJEKTABLLAR (Enjektabl progesterinler) 200 mg NET-EN	150 mg DMPA (Depot-medroxy-progesterone-acetate) Noristerat (Norethisterone Enonhate)	• Depo-provera • Depo-gestin • Megestron • Farlutal depot	90 gün ±7 gün 60 gün ±7 gün	• Uzun etkili • Kullanımı kolay • Kadına gizlilik sağlar • Anne sütünün kalitesini bozmaz • Endometriosis ve demir eksikliği anemisi olan kadınların durumunu iyileştirebilir • Östrojen kullanamayan kadınlarda kullanılabilir • Kullanımı konsepsiyondan bağımsız.	• İlk yılda kanama düzensizlikleri • Kilo artışı • Baş ağrısı • Cinsel yolla geçen hastalıklara karşı koruyucu değildir.
AYLIK ENJEKTABLLAR (Enjektabl östrojen+ progesterinler)	25 mg DMPA + 5 mg östrodiol sipiyonat 50 mg NET-EN + 5 mg östrodiol valerat	Cyclofem Mesigyna	30 gün ±3 gün 30 gün ±3 gün	• Uzun etkili • Kullanımı kolay ve konsepsiyondan bağımsız • Kadına gizlilik sağlar • Ovülasyon kısa sürede geri döner.	• Kanama düzensizlikleri • Cinsel yolla geçen hastalıklara karşı koruyucu değildir.

YENİ İLAÇLAR

Toradol ampul

Bileşimi:

Ketorolak trometamin 30 mg/ml

Özellikleri:

Toradol ampulün etken maddesi olan ketorolak, analjezik, antiinflatuvar ve antipiretik etkili bir non-steroid antiinflatuvardır.

Periferik yoldan etki nedeniyle Toradol narkotiklerin solunum depresyonu, hipotansiyon ve idrar retansiyonu gibi risklerini taşımaz, bağımlılık yapmaz, barsak peristaltizmini etkilemez. Ketorolak trometamin i.m. olarak verildikten sonra 30 dakika içinde belirgin analjezi oluşturur ve bu etki 1-2 saat içinde maksimum düzeye erişir. Analjezinin süresi 4-6 saattir.

Ketorolak i.m. yoldan verildikten sonra hızla ve tamamen absorbe edilir. Doruk plazma konsantrasyonu 30 mg'lık tek dozdan ortalama 50 dakika sonra 2.2 ile 3.0 mcg/ml'dir. Terminal plazma yarı ömrü genç erişkinlerde ortalama 4.5 saat, yaşlılarda (70 yaşının üstü) ise yaklaşık 7 saattir. Plazmada %99'dan fazlası proteinlere bağlı olarak bulunur. Tek veya multipl i.m. dozlardan sonra, ketorolak farmakokinetiği lineerdir (doz ile plazma seviyesi doğru orantılıdır). Her 6 saatte bir verilen dozlarla bir gün içinde kararlı plazma seviyelerine ulaşır. Kronik dozlama sonrasında klerans değişikliği meydana gelmez.

Ketorolak karaciğerde metabolize olur. Ketorolak ve metabolitleri esas olarak idrarla (%91.4), geri kalan bölüm ise (%6.1) feçesle atılır.

Endikasyonları:

Toradol ampul, analjezik etkisinden ötürü, ortopedik, jinekolojik ve abdominal operasyonlardan ve diş çekimlerinden sonra oluşacak ağrılarda, kas, eklem ve travma nedeni ile oluşan ağrılarda, kanser ağrılarında ve diğer akut ağrılarda kullanılır.

Ağrının kısa süreli tedavisinde etkilidir.

Kontrendikasyonları:

Toradol ampul, ketorolaka karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kullanılmamalıdır. Aspirin veya diğer non-steroid antiinflatuvar ilaçların tam veya kısmi nasal polip sendromu, anjiyödem ve bronkospazma neden olduğu hastalarda ve aktif peptik ülseri olan hastalarda kullanılmamalıdır.

Uyarılar ve Önlemler:

Bir prostaglandin biyosentez inhibitörü olduğundan obstetrik preoperatif medikasyonda veya obstetrik analjezi amacıyla kullanılması önerilmez. Toradol ampul, akut ağrılarda kullanılan bir ilaçtır ve kısa süreli kullanımlarda, gastrointestinal sistem üzerinde önemli

bir yan etkiye yol açmamaktadır. Ancak oral formunun uzun süreli kullanımı ile, diğer non-steroid antiinflatuvarlarla olduğu gibi gastrointestinal sistemde ülserasyon, kanama ve perforasyon görülebilmektedir. Bu yan etkilerden önce uyarıcı semptomlarla karşılaşılmadığından çok dikkatli davranılmalıdır.

Renal fonksiyonu bozulmuş olan ya da özgeçmişinde böbrek hastalığı bulunanlarda, diğer NSAID'lerde de olduğu gibi dikkatle ve düşük dozlarda kullanılmalı ve bu hastalar yakından izlenmelidir.

Hepatik fonksiyonu bozulmuş olan veya özgeçmişinde karaciğer hastalığı bulunan hastalarda dikkatle kullanılmalı ve hastalarda karaciğer fonksiyon testleri yakından incelenmelidir.

NSAID'lerin kullanımı ile hastalarda sıvı retansiyonu ve ödem oluşma potansiyeli nedeni ile kardiyak dekompanseasyon, hipertansiyon ve benzeri durumları olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Toradol, trombosit agregasyonunu inhibe eder ve kanama süresini uzatabilir, fakat trombosit sayısını, protrombin zamanını ve parsiyel tromboplastin zamanını etkilemez. Bu sebeple koagülasyon bozukluğu olan veya hemostaza müdahale eden bir ilaç kullanan hastalarda Toradol Ampul kullanımı sırasında dikkatli olunmalı ve hastalar iyi izlenmelidir. Toradolün trombosit agregasyonunu inhibe etmesi aspirinden farklı olarak reversibldir ve 24-48 saat içinde normale döner.

Hamilelerde:

Toradol'un hamile kadınlarda kullanımı konusunda yeterli araştırma bulunmadığından ancak kesin gerekli görüldüğünde dikkatle kullanılmalıdır.

Emzikilerde:

Toradol insan sütüne düşük oranda geçmesine karşın (yaklaşık plazma seviyesinin 0.025'i) emziren annelerde kullanılırken dikkatli olunmalıdır.

Yaşlılarda:

Ketorolak atılımının ileri yaşlardaki hastalarda daha yavaş olması, yanlanma ömrünün daha uzun olması nedeni ile yaşlılarda kullanımında dikkatli olunmalı ve düşük dozda kullanılmalıdır.

Çocuklarda:

Toradol'un çocuklarda kullanımı önerilmemektedir.

Yan Etkileri:

Klinik deneylerde ve uygulamalarda 5 gün süreli toplam 20 doz, 30 mg i.m. toradol alan hastalarda; dispepsi, gastrointestinal ağrı, bulantı, diyare, baş ağrısı, baş dönmesi, ödem ve terleme gibi nadir yan et-

kiler görülebilir. Ayrıca çok daha nadir olarak asteni, myalji, solgunluk, vazodilatasyon, kaşıntı, ürtiker, konstipasyon, flatulans, gastrointestinal doluluk, karaciğer fonksiyon bozuklukları, melena, peptik ülser, rektal kanama, stomatif, kusma ve purpura oluşumu gibi yan etkiler bildirilmiştir.

Dozu ve Uygulama Biçimi:

Toradol ampul i.m. yolla kullanılır. Her ne kadar analjeziklerin düzenli bir dozaj programına göre kullanılması önerilmekteyse de Toradol ampul hastanın gereksinim duyduğu zaman da kullanılabilir. Başlangıçta i.m. enjeksiyonla 30 ya da 60 mg verilmeli ve takiben ağrı kontrol altına alınmaya kadar her altı saatte bir 15 ya da 30 mg uygulanmalıdır.

Maksimum total günlük doz, ilk gün için 150 mg,

takip eden günler için 120 mg'dır. Son uygulamadan 3-5 saat sonra ağrının tekrar başlaması halinde bir sonraki doz %50 oranında artırılmalıdır. Son uygulamadan 8-12 saat sonra ağrının tekrarlamaması halinde ise doz %50 oranında azaltılmalı veya doz araları 8-12 saat olarak değiştirilmelidir.

50 kg'ın altında vücut ağırlığı olan hastalarda, 65 yaşın üzerindeki hastalarda ve renal fonksiyon azalması görülen hastalarda doz aralığındaki en düşük dozun kullanılması önerilir.

Toradol'un terapötik anlamı olan doz aralığı yaklaşık 10 mg-90 mg olarak bulunmuştur.

Sunuş Biçimleri:

Karton kutu içerisinde, 1 ml'lik 5 ampul.

Debridat tablet

Bileşimi:

Trimebutin 100 mg

Özellikleri:

Debridat tabletin etken maddesi olan trimebutin; sindirim motilitesini düzenleyen bir ajandır. Eksitator ve inhibitör reseptörler üzerine, enkefalinergik agonist etki yaparak; hipokinetik sindirim kaslarını stimüle eder; hiperkinetik sindirim kaslarına ise spazmolitik olarak etkir. Bu düzenleyici aktivite bütün sindirim kanalında görülür. Motilite bozukluklarına bağlı olan fonksiyonel sindirim hastalıklarında; fizyolojik motiliteyi yeniden düzenler.

Etken madde, enteral uygulamadan 1-2 saat sonra en yüksek plazma düzeyine ulaşır. Karaciğerdeki ilk geçiş metabolizmasının sonucu olarak %4-6'sı değişmeden kalır, idrar yolu ile ve hızla atılır. 24 saat içinde yaklaşık %70'i elimine olur. En belli başlı metabolitinin yarı ömrü, yaklaşık 4 saattir.

Gıdalar ile birlikte alınması, biyoyararlılığını belirgin ölçüde etkilemez.

Endikasyonları:

•İrritabl kolon (spastik kolon) sendromu. Karın ağ-

rısı ve kramplar, spazm, şişkinlik, ishal ve/veya kabızlık.

•Fonksiyonel sindirim bozuklukları. Gastrointestinal polimorf semptomlar.

Kontrendikasyonları:

Bileşenlerden herhangi birine karşı daha önceden oluşmuş aşırı duyarlılık durumlarında kontrendikedir.

Uyarılar ve Önlemler:

Yeterli çalışma bulunmadığından, gebeliğin ilk 3 ayı içinde ve süt verme döneminde kullanılması önerilmez.

Yan Etkileri:

Ender olarak kütane reaksiyonlar görülebildiği bildirilmiştir. Nadiren, baş dönmesi, uyuklama hali gibi psikonorotik yan etkilere neden olabilir.

Dozu ve Uygulama Biçimi:

Genelde uygulanan doz, erişkinler için; günde 3 kez 1-2 tablettir.

Sunuş Biçimleri:

40 tabletlik blister ambalajlarda.

Perilac şurup

Bileşimi:

Laktüloz 655 mg/ml

Özellikleri:

Laktüloz sentetik bir disakkariddir. İnce barsaktaki enzimler tarafından hidrolize edilmeyen laktüloz değişmeden kolona ulaşır, burada sakkarolitik bakteriler (Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus bifidus) tara-

findan düşük molekül ağırlıklı organik asitlere, özellikle laktik aside parçalanır. Sonucunda da kolon pH'sı düşer ve peristaltizm uyanır. Aynı zamanda sakkarolitik bakterilerde protoelotik floranın zararına bir gelişme görülür.

Perilac, proteolitik flora tarafından geliştirilen toksik maddelerin, (ki bunlardan biri de amonyak olup

hepatik komadaki rolü gayet iyi bilinmektedir) yapımını önleyici etki sağlar. Emilmeyen amonyum iyonları (NH_4^+) oluşturularak barsaklardan amonyak emilimi azaltılır ve pH'nın asit tarafa kaymasıyla kandaki amonyak barsak lümenine geri alınır. Preparatın laksatif etkisi ise barsak lümenindeki maddelerin eliminasyonunu artırır.

Ağır karaciğer yetmezliği olan hastalarda karaciğerin toksinleri metabolize etme kapasitesi azaldığından kanda birikir, ayrıca serebral dokuda yığılır ve burada metabolitik değişiklikler ve bunun sonucunda da nöropsişik problemler görülür. Perilac, protosistemik hepatik ensefalopatinin farklı safhalarında ve olgunun ağırlık derecesi ne olursa olsun tedavide yarar sağlar.

Perilac kolon pH'sını düşürerek motiliteyi uyarır ve osmotik basıncı artırarak kronik konstipasyon görülen kişilerde düzenli defekasyonu sağlar. Ayrıca suni mama ile beslenen bebeklerin barsak florasında anne sütü ile beslenen bebeklerinkine benzer durum sağlar.

Endikasyonları:

Hepatik ve porto-sistemik ensefalopatide: prekoma ve koma profilaksisinde, sirozlu hastaların erken nöropsişik semptomlarının tedavisinde.

Kronik konstipasyonda: barsak düzenleyici olarak, cerrahi müdahalelerden sonra, yatalak hastalarda, gebelikte, geniş spektrumlu antibiyotiklerle tedavi sırasında ve sonrasında etkilidir.

Kontrendikasyonları:

Diğer laksatifler gibi Perilac şurup da gastrointestinal obstrüksiyonu olanlarda kullanılmamalıdır. Ayrıca galaktozemi ya da laktoz intoleransı olan hastalarda kullanılmamalıdır.

Uyarılar ve Önlemler:

Laktüloz emilmeyen bir disakkarit olduğundan, konstipasyonda önerilen normal dozlarda, çocuklara, gebelere ve şeker hastalarına uygulanabilir. Ancak Perilac'ta, laktülozun yanı sıra galaktoz da vardır. Diyabetliler ve galaktozsuz bir diyet uygulanan hastalar tedavi edilirken dikkatli olunmalıdır (galaktozemi).

Gastro-kardiyak sendromu olan kişilerde tedaviye

düşük dozla başlanarak meteorizm oluşması önlenmelidir.

Laksatiflerin uzun süre kullanılmasının bağımlılık yapabileceği ve başka zararları da olabileceği unutulmamalıdır. Karın ağrısı, bulantı ve kusma varsa hiçbir laksatif kullanılmamalıdır.

Özellikle çocuklarda hiponatremi ve dehidratasyon gelişebilir.

Yan Etkileri:

Nadiren meteorizm ve şişkinlik görülebilir; genellikle tedavinin 2. veya 3. gününde kendiliğinden kaybolur. Bazı olgularda elektrolit kaybı oluşabilir. Şiddetli diyare görüldüğünde doz azaltılmalıdır. Yüksek dozlar bazı hastalarda bulantı yapabilir. Bu durumda ilacın yanında su ya da meyva suları içilmesi veya yemek yenmesi bulantıyı azaltır.

Dozu ve Uygulama Biçimi:

Ağır hepatik toksikoz, hepatik enfalopatide:

60-180 ml/gün, 2-3 defada verilir. Hasta komadaysa Perilac burundan tüple veya lavman şeklinde uygulanabilir (sulandırılarak).

Orta derecede toksikoz olgularında:

15-45 ml/gün 2-3 defada verilir.

Kronik konstipasyonda laksatif olarak:

	Başlangıç Dozu	İdame Dozu
	Günde	Günde
Yetişkinlerde:	15-45 ml	15-25 ml
Çocuklarda:		
6-14 yaş	15 ml	10 ml
1-6 yaş	5-10 ml	5-10 ml
Süt bebeklerinde	5 ml	5 ml

Toplam günlük doz bir defada, sabah kahvaltısında önce veya akşam yemeğinden önce alınabilir.

Her ambalajda 5, 10 ve 15 ml'yi gösteren bir ölçek vardır.

Sunuş Biçimleri:

250 ml'lik ambalajlarda

Ovestin ovül

Bileşimi:

Bir ovül 0,5 mg estriol ihtiva eder.

Özellikleri:

Ovestin ovül doğal kadınlık hormonu estriolü içerir. Estriol diğer estrogenlere göre kısa etkilidir.

Kadınların alt genito-üriner yollarında estrogen eksikliği durumunda gelişerek semptomlara ve yakınma-

lara neden olabilen atrofik değişiklikler estriolün lokal uygulamasıyla hafifletilir. Estriol vagina epitelini normalleştirerek, vaginada fizyolojik pH'nın yeniden düzenlenmesini sağlar. Bunun sonucunda vagina epitel hücrelerinin infeksiyon ve inflamasyonlara karşı direnci artar. Ovestin ovül kullanımı sırasında sistemik absorpsiyon görülürse de, bu durum kural olarak öneri-

len doz şemasına bağlı kalındığında endometriumun proliferasyonuna yol açmaz.

Endikasyonları:

Estrojen yetersizliğine bağlı özellikle klimakterium ve doğal ya da cerrahi, postmenopozla ilgili yakınmalar, örneğin, vagina atrofi, vulvada pruritus, vagina mukozasının atrofisine bağlı dispareni, akıntı, uterus ya da vaginanın prolapsusu sonucu oluşan yaralar (örneğin halka şeklinde peserin neden olduğu irritasyon). Uzun süreli tedaviye gereksinim olduğu durumlarda, her 2-3 ayda bir tedavi 4 haftalık bir süre için bırakılmalıdır.

Dozu:

2-3 hafta boyunca hergün 1 ovül, bunu takiben idame tedavisi olarak haftada 2 defa 1 ovül.

Vaginal infeksiyon ve inflamasyonlarda destekleyici tedavi olarak infeksiyon durumunda, Ovestin kullanmadan önce infeksiyon tedavi edilmelidir.

Dozu: Her gün 1 ovül.

Vaginal operasyonlardan önce ve sonra tedavide.

Dozu: Her gün 1 ovül.

Tedaviye operasyondan 2 hafta önce başlanmalıdır. Operasyon sonrası tedavide, ovül uygulanmasına olanaklı olduğunca kısa sürede başlanabilir. Genellikle operasyon sonrası tedavide birkaç haftalık bir uygulama yeterlidir.

Şüphelenilen Papanicolau'nun hormonal aydınlatılmasında.

Dozu: Yeniden sitolojik muayene yapmadan önce 7 gün boyunca her gün 1 uygulama.

Uygulama:

Ovestin ovül geceleri yatmadan önce vagina içine yerleştirilmelidir.

Kontrendikasyonları:

- Gebelik, gebelik şüphesi veya emzirme,
- Tromboflebit, tromboembolik bozukluklar veya özgeçmişte bunların varlığı,
- Bilinen ya da şüphe edilen estrojene bağlı tümörler,
- Akut veya kronik karaciğer rahatsızlığı veya özgeçmişte karaciğer fonksiyon testlerinin normale dönmediği durumlar. Sarılık veya özgeçmişte hamilelik sı-

rasında geçirmiş bulunmak, Rotor sendromu veya Dubin Johnson sendromu,

- Porfiriya,
- Serebrovasküler veya kardiyovasküler bozukluklar,
- Hiperlipoproteinemi, özellikle kardiyovasküler rahatsızlıklar için predispozan risk faktörlerinin varlığında,

•Gebelikte veya daha önce steroid kullanımına bağlı şiddetli pruritus, herpes gestationis ya da ağırlaşan otoskleroz.

- Nedeni bilinmeyen vaginal kanamalar.

Uyarılar ve Önlemler:

•Memelerde ağrı ya da aşırı servikal mukus salgısı dozun çok yüksek olduğuna işaret edebilir.

•Estrojenlerle uzun süreli tedavi boyunca periyodik tıbbi muayene önerilir. Belli sürelerde servikal smear testi yaptırılmalıdır.

•Sürekli veya tekrarlayan vaginal kanamalarda malignite olasılığını ortadan kaldıracak uygun muayeneler yapılmalıdır.

•Estrojenlerin uzun süre kullanımı endometrial karsinoma riskini artırabilir.

•Estrojen preparatları tromboz riskini artırır ve bu durum cerrahi girişim öncesi dikkate alınmalıdır. Mümkünse, girişimden 6 hafta önce estrojen kullanımı bırakılmalı ve hasta tümüyle iyileşene dek kullanıma ara verilmelidir.

Aşağıdaki durumlarda hastalar, özellikle yaşlılar, devamlı izlenmelidir: Özgeçmişte tromboembolik hastalıklar, latent ya da belirgin kalp yetersizliği, böbrek disfonksiyonuna bağlı sıvı retansiyonu, hipertansiyon, epilepsi veya migren (ya da özgeçmişte bu durumların varlığı) ağır karaciğer bozuklukları, endometriozis, fibrokistik mastopati, diabetes mellitus.

Yan Etkileri:

Mukoza yüzeyine uygulanan bütün preparatlar gibi, lokal irritasyona ya da tedavinin başlangıcında kaşıntı ya neden olabilir. Tedavinin ilk haftalarında ender olarak memelerde ağrı belirebilir. Genellikle bu yakınmalar geçicidir.

Sunuş Biçimleri:

15 ovül içeren ambalajda.

Ovestin vaginal krem

Bileşimi:

1 g krem 1 ml estriol içerir.

Özellikleri:

Ovestin krem doğal kadınlık hormonu estriolü içerir. Estriol diğer estrojenlere göre kısa etkilidir. Kadın-

ların alt genito-üriner yollarda estrojen eksikliği durumunda gelişerek semptomlara ve yakınmalara neden olabilen atrofik değişiklikler estriolün lokal uygulamasıyla hafifletilir. Estriol, vagina epitelinin normalleştirerek, vaginada fizyolojik pH'nın yeniden düzenlenmesi-

ni sağlar. Bunun sonucunda vagina epitel hücrelerinin infeksiyon ve inflamasyonlara karşı direnci artar. Ovestin krem kullanımı sırasında sistemik absorpsiyon görülürse de bu durum kural olarak önerilen doz şemasına bağlı kalındığında endometriumun proliferasyonuna yol açmaz.

Endikasyonları:

•Estrojen yetersizliğine bağlı özellikle klimakterium ve doğal ya da cerrahi, postmenopozla ilgili vulvo vaginal yakınmalar örneğin; vagina atrofi, vulvada pruritus, vaginal mukozasının atrofisine bağlı dispareni, akıntı, uterus ya da vaginanın prolapsusu sonucu oluşan yaralar (örneğin, halka şeklinde peserin neden olduğu irritasyon). Uzun süreli tedaviye gereksinim olduğu durumlarda, her 2-3 ayda bir tedavi 4 haftalık bir süre için bırakılmalıdır.

Dozu: 2-3 hafta boyunca hergün 1 uygulama, bunu takiben idame tedavisi olarak haftada 2 defa 1 uygulamaya.

•Vaginal infeksiyon ve inflamasyonlarda destekleyici tedavi olarak.

Dozu: Her gün 1 uygulama.

•İnfeksiyon olduğu durumlarda, Ovestin'e başlamadan önce, infeksiyon tedavi edilmelidir.

Dozu: Her gün 1 uygulama.

•Vaginal operasyonlarda önce/sonra tedavide.

Dozu: Her gün 1 uygulama.

Tedaviye operasyondan 2 hafta önce başlanmalıdır. Operasyon sonrası tedavide, krem uygulamasına mümkün olduğu kadar kısa sürede başlanabilir. Genellikle operasyon sonrası tedavide birkaç haftalık bir uygulama yeterlidir.

•Şüphelenilen Papanicolau'nun hormonal aydınlatılmasında.

Dozu: Yeniden sitolojik muayene yapmadan önce 7 gün boyunca her gün 1 uygulama.

Uygulama Biçimi:

Ovestin krem ölçülü bir aplikatör yardımıyla intravaginal olarak uygulanmalıdır. Bir uygulama (kırmızı işaret kadar doldurulan aplikatör) 0.5 mg estriole eşdeğer 0,5 g Ovestin içerir.

Kontrendikasyonları:

- Gebelik, gebelik şüphesi veya emzirme,
- Tromboflebit, tromboembolik bozukluklar veya

özgeçmişte bunların varlığı,

•Bilinen ya da şüphelenilen estrojene bağlı tümörler,

•Akut veya kronik karaciğer rahatsızlığı veya özgeçmişte karaciğer fonksiyon testlerinin normale dönmediği durumlar. Sarılık veya özgeçmişte hamilelik sırasında sarılık geçirmiş bulunmak. Rotor sendromu veya Dubin Johnson sendromu.

•Porfiriya,

•Serebro vasküler veya kardiyovasküler bozukluklar,

•Hiperlipoproteinemi, özellikle kardiyovasküler rahatsızlıklar için predispozan risk faktörlerinin varlığında,

•Gebelikte veya daha önce steroid kullanımına bağlı şiddetli pruritus, herpes gastationis ya da ağırlaşan otoskleroz,

•Nedeni bilinmeyen vaginal kanamalar.

Uyarılar ve Önlemler:

•Memelerde ağrı ya da aşırı servikal mukus salgısı dozun çok yüksek olduğuna işaret edebilir.

•Estrojenlerle uzun süreli tedavi boyunca periyodik tıbbi muayene önerilir. Belli sürelerde servikal smear testi yaptırılmalıdır.

•Sürekli veya tekrarlayan vaginal kanamalarda malignite olasılığını ortadan kaldıracak uygun muayeneler yapılmalıdır.

•Estrojenlerin uzun süre kullanımı endometrial karsinoma riskini artırabilir.

•Estrojen preparatları tromboz riskini artırır ve bu durum cerrahi girişim öncesi dikkate alınmalıdır. Mümkünse, girişimden 6 hafta önce estrojen kullanımı bırakılmalı ve hasta tümüyle iyileşene dek kullanıma ara verilmelidir.

Aşağıdaki durumlarda hastalar, özellikle yaşlılar, devamlı izlenmelidir: Özgeçmişte tromboembolik hastalıklar, latent ya da belirgin kalp yetersizliği, böbrek disfonksiyonuna bağlı sıvı retansiyonu, hipertansiyon, epilepsi veya migren (ya da özgeçmişte bu durumların varlığı), ağır karaciğer bozuklukları, endometriozis, fibrokistik mastopati, diabetes mellitus.

Sunuş Biçimleri:

Tüp içinde 15 g krem ve bir ölçülü aplikatör bulunur.

Meslektaşlarımızın dikkatine

3910 sayılı kanuna göre çalıştırılan sigortalıların bildirimine ilişkin TEB'den aldığımız yazıyı aşağıda bilgilerinize sunuyoruz.

TÜRK ECZACILARI BİRLİĞİ MERKEZ HEYETİ

27.2502.A Ankara, 26.08.1993

BÖLGE ECZACI ODASI

YÖNETİM KURULU BAŞKANLIĞINA

12 Mayıs 1993 tarih ve 21579 sayılı Resmi Gazete'de yayınlanan 3910 sayılı kanunla çalıştırılan sigortalıların bildirilmesinin gecikmesi durumunda uygulanan cezalar arttırılmıştır.

Bazı meslektaşlarımız bu yüzden mağdur olmuşlardır.

Üyelerimizin bu konuda mağdur olmamaları için gerekli duyurunun yapılması konusunda bilgilerinizi ve gereğini saygılarımla rica ederim.

Ecz. Güral Şahinoğlu
Genel Sekreter

EK: Resmi Gazetenin 12 Mayıs 1993 tarih ve 21579 nolu sayısı

Sosyal Sigortalar Kanununun Bazı Maddelerinde Değişiklik Yapılması Hakkında Kanun

Kanun No: 3910

Kabul Tarihi: 6.5.1993

MADDE 1- 17.7.1964 tarih ve 506 sayılı Sosyal Sigortalar Kanununun 140. maddesi aşağıdaki şekilde değiştirilmiştir.

Kurumca Verilecek İdari Para Cezaları

Madde 140- Kurumca dayanağı belirtilmek suretiyle;

a) Bu Kanunun 8. maddesinde belirtilen bildirgeyi yasal süresi içinde Kuruma vermeyenlere aylık asgari ücretin üç katı tutarında.

b) Bu Kanunun 9. maddesinde belirtilen bildirgeyi yasal süresi içinde Kuruma vermeyenlere, her bir sigortalı için aylık asgari ücret tutarında,

c) Bu Kanunun 79. maddesinin birinci fıkrasında belirtilen prim belgelerini yasal süresi içinde Kuruma vermeyenlere her bir fiil için ayrı aylık asgari ücretin iki katı tutarında,

d) Bu Kanunun 79. maddesinde belirtilen yükümlülüklerden, işyeri kayıtları Kurumca yapılan yazılı ihtar rağmen 15 gün içinde mücbir sebep olmaksızın ibraz etmeyenlere, bu süre içinde ibraz etmekle beraber, yönetmelikte belirtilen

usul ve esaslara uygun olarak düzenlenmediği anlaşılanlara, kayıtlardaki geçersizlik halinde birden fazla olup olmadığına bakılmaksızın;

1. Bilanço esasına göre defter tutmakla yükümlü olanlara aylık asgari ücretin oniki katı tutarında,

2. Diğer defterleri tutmakla yükümlü olanlara aylık asgari ücretin altı katı tutarında,

3. Defter tutmakla yükümlü olmayanlara aylık asgari ücretin üç katı tutarında,

e) Bu Kanunun 79. maddesinin ikinci fıkrasında belirtilen yükümlülüğü yönetmelikle belirlenen sürede yerine getirmeyenlere aylık asgari ücretin iki katı tutarında,

f) Bu Kanunun 90. maddesinde belirtilen yükümlülükleri Kurumca yapılan yazılı ihtar rağmen üç gün içinde yerine getirmeyenlere aylık asgari ücret tutarında,

İdari para cezası verilir.

Bu madde hükümlerinin uygulanması 8, 9 ve 79. maddelerde belirtilen belgelerin Kuruma verilmesi yükümlülüğünü kaldırır.

İşyeri Bildirme:

MADDE 8- İşveren, örneği Kurumca hazırlanacak bildirgeyi, sigortalı çalıştırmaya başladığı tarihten itibaren en geç ay içinde, Kurumun ilgili teşkilatına vermekle veya taahhütlü olarak göndermekle yükümlüdür.

İşverene, Kurumca, bilgirgenin alındığını bildirir bir belge verilir veya taahhütlü olarak gönderilir.

Bildirgenin verilmemesi veya geç verilmesi bu kanunda belirtilen hak ve yükümleri kaldırır.

Sigortalı çalıştırılan bir işin veya işyerinin başka bir işverene devrolun

S.S.K.9

Çalıştırılan Sigortalıların Bildirme:

MADDE 9- İşveren çalıştırdığı sigortalıları örneği Kurumca hazırlanacak bildirgelerle en geç bir ay içinde Kuruma bildirmeye mecburdur.

Prim Belgeleri

MADDE 79- (3395 Sayılı Kanunun 5. maddesiyle değişen şekli) İşveren, bir ay içinde çalıştırdığı sigortalının sigorta primleri hesabına esas tutulan kazançları toplamı ve prim ödeme gün sayıları ile sigorta primlerini gösteren ve örneği yönetmelikte belirlenen prim belgeleri

nin ait olduğu ayı takip eden ayın sonuna kadar Kuruma vermekle ve bu belgelerin muhteviyatını doğrulayacak muhtebir işyeri kayıtlarını Kurumca istenilmesi halinde ibraz etmekle veya sigortalı çalıştırmadığı takdirde, bu hususu yazılı olarak önceden Kuruma bildirmekle yükümlüdür.

İşveren, sigortalının adını, soyadını, sigorta sicil numarasını ve çalıştığı süreyi gösteren ve örneği yönetmelikle belirlenen bir belgeyi işyerinde, birden ziyade işyeri olması halinde her işyerinde ayrı ayrı olmak üzere, işçiler tarafından da görülebilecek bir yere asmaya mecburdur.

Bu yükümlülükleri yerine getirmeyen işverenler hakkında 140. madde hükümleri uygulanır.

140. maddenin uygulanması prim belgelerinin Kuruma verilmesine mani teşkil etmez.

Fiilen veya kayden çalıştığı tespit edilen sigortalılara ait olup bu Kanun uyarınca Kuruma verilmesi gereken belgelerin yapılan tefligata rağmen bir ay içinde verilmemesi veya noksan verilmesi halinde, bu belgeler Kurumca resen düzenlenir ve muhteviyatı sigorta primleri Kurumca tespit edilerek işverene tebliğ edilir.

İşveren, tebliğ edilen prim borcuna karşı tebliğ tarihinden itibaren bir ay içinde ilgili Kurum ünitesine ibraz edebilir. İtiraz tahsilatı durdurur. İtirazın reddi halinde, işveren kararın tebliğ tarihinden itibaren bir ay içerisinde yetkili mahkemeye başvurabilir. Yetkili mahkemeye başvurulması prim borcuna ilişkin hükmü uygulanır.

Yönetmelikle tespit edilen belgeleri işveren tarafından verilmeyen veya çalıştırdıkları Kurumca tespit edilemeyen sigortalılar, çalıştırdıklarını hizmetlerinin geçtiği yılın sonunda başlayarak 10 yıl içerisinde mahkemeye başvurarak alacakları ilam ile ispatlayabilirlerse, bunların mahkeme kararında belirtilen

32 S.S.K. 1987/1 değişikliği

aylık kazanç toplamları ile prim ödeme gün sayıları nazara alınır.

Sigortalının çalıştığı bir veya birkaç işte, bu Kanunda yazılı prim ödeme şartını yerine getirmiş olmasına rağmen kendisi için verilmesi gereken kayıt ve belgeler işveren tarafından verilmemiş veya verilen kayıt ve belgelerde kazançların veya prim ödeme gün sayılarının eksik gösterildiği Kurumca tespit edilirse hastalık ve analık sigortalarından gerekli yardım yapılır.