

# ANKARA ECZACI ODASI BÜLTENİ



ankara eczacı odası yayın organı

Yıl: 4

EKİM - 1982

Sayı: 4



# AEOB

## ANKARA ECZACI ODASI BÜLTENİ

EKİM / 1982

YIL : 4 - SAYI : 4

İKİ AYDA BİR YAYINLANIR.

Sahibi : Ecz. Nermin USAL  
II. Bölge Ankara Eczacı  
Odası Başkanı

Yazı İşleri Sorumlusu :  
Ecz. Asude AYKAC

Yönetim Yeri :

Konur Sok. 13/2 Yenışehir/ANKARA  
Tel. : 25 42 96 — 25 08 07

- ① Bülteindeki yazılar Bülten adı gösterilerek yayınlanabilir.
- ② Yazılardaki görüşlerden yazarı sorumlu olup, Ankara Eczacı Odası Bülteni'ni bağlamaz.
- ③ Bülten Ankara Eczacı Odası üyelerine parasız gönderilir.

### AEOB YAYIN KOŞULLARI

1. Bülteinde Eczacılık, İlaç, Sağlıkla ilgili bilimsel, sosyal, gündel ve haber türü yazılar yayınlanır.
2. Bültene gönderilen yazıların yayınlanıp yayınlanamayacağına AEOB yayın kurulu karar verir. Yazılar geri iade edilmez.
3. Bültene gönderilen yazıların; daktiloda çift aralıklı satırlarla, ikişer kopya yazılması, varsa şekillerin aydıngeer kağıda çini mürekkebi ile çizilmesi, fotoğrafların klişe alınmasına uygun nitelikte olması ve yazarın imzasını taşıması gerekmektedir.

### İÇİNDEKİLER

	Sayfa No.
● Bakış ... (AEOB) ... ..	3
● Olağan Kongrelerden XX. Büyük Kongreye Doğru ...	5
● Akışkanlaştıran Yatak Sistemi ile Granülasyon Teknolojisi ... .. (Ecz. Cem Özyurt, Doç. Dr. Kandemir Canefe) ... ..	6
● İlaç Suistimali ve Bağımlılık Durumlarının Sınıflandırılması ... ..	14
● Antihipertansif İlaçlarla Tedavide İlaç Etkileşmeleri ... ..	25
● AEOB Haberler ... ..	42

# BAKIŞ

## Değerli Meslekdaşlar

Geçtiğimiz aylarda oluşturulan yeni Anayasa dergimizin dağıtımından kısa bir süre sonra halk oyuna sunulmuş olacak. Belirli bir tarihten sonra Anayasa tartışmaları yasaklandığı için bu geçtiğimiz günlerin en güncel konusuna bültenimizin bu sayısında değinmedik.

Bu arada geçtiğimiz yaz aylarında, ilaç sanayicilerinin «Türkiye'de Sağlık Bakanı Sorunu» vardır.» diyerek, S.S.Y. Bakanı arasındaki tartışmaları basınımıza yansıdığı şekilde izledik. Ve ilaç yoklukları yine gündeme geldi öyleki, hayati önemi olan bir çok ilaç yoklara karıştı. Bunlar arasında kalp ve damar, şeker, tansiyon, mide ve kanser ilaçları ve de, serumlar hala bulunmamakta halkımızın sağlığı açıkça tehdit edilmektedir. Öyleki İran ve Irak'a ihraç edildiği bildirilen serumlar ülkemiz insanı için herhalde gereksiz olarak görülüyor. Bir yandan da devletin sağlık kuruluşlarında serum üretimi yapılması engelleniyor. Bu görevi yürütebilecek olan eczacılar mesleklerine yabancılaştırılıyorlar.

Bültenimizin bundan önceki sayısında ki bir araştırmada ilaç fiyatlarındaki yıllardır süre gelen artış gözler önüne serilmişti, Bu artışların devam edeceği bildiril-

mişti. Nitekim geçtiğimiz günlerde ilaç fiyatlarına gelen zamlar halkımızın sağlığının korunmasını, eczane sahibi meslekdaşlarımızı da eczanelerine ilaç temin edebilmek için finansman kaynağı arayışlarını düşündürür duruma gelmiştir. Bu konuda S.S.Y.B. ilaç ve Eczacılık Genel Müdürü sayın Ecz. Okan Atay ile Yönetim Kurulumuz görüşme yapmış ve önümüzdeki günlerde oluşabilecek sorunlar dile getirilmiştir.

İlaç fiyatlarına gelen zamlar ilaç sanayicileri tarafından yeterli görülmemiş, yeni zamlar alabilmek amacıyla henüz yani fiyatlar çıkmadan kendilerine zemin hazırlamakta oldukları açıkça basınımızda izlenmektedir. Ancak imal tarihi ve seri numaraları ile zamdan bir hayli önce üretildiği açıkça görülen ilaçların, zam aldıktan sonra yeni fiyatları ile eczanelerimizin raflarına geldiğinde açıkça görülmektedir. Bu konuda firmaların zam öncesi stok kontrolleri yapılmamakta ve firmalara yeni kâr olanakları yaratılmaktadır.

Eylül ayı bilindiği gibi 6643 sayılı Türk Eczacılar Birliği yasası ile kurulmuş olan eczacı odalarının genel kurullarının toplandığı ve odalarımızın çeşitli kurullarının seçildiği bir ay oluyor. Mesleğimizin

oldukça yoğun sorunlarının bulunduğu bu dönemlerde gerek oda yönetimlerini, gerekse en üst Kuruluşumuz olan T.E.B. Merkez Heyeti'nin yönetici kadrolarını önemli görevler bekliyor. Dileğimiz meslektaşlarımızın genel kurullarda oda yönetimlerinin ve T.E.B. Mer-

kez Heyeti'nin mesleğimizin sorunlarını göğüsleyebilecek enerjik ve güçlü kadroların oluşması için duyarlı olmaları.

Çalışmalarınızda başarılar dileğiyle...

**AEOB**



**T.E.B. 7. BÖLGE BURSA ECZACI ODASI**

**BAŞKANI Ecz. NACİ DOĞAN'I**

**SAYGI İLE ANIYORUZ.**

**ANKARA ECZACI ODASI**

# Olağan Kongrelerden xx. Büyük Kongreye Doğru

6643 sayılı yasa uyarınca her iki yılda bir Eylül ayı sonlarında olağan Kongremizi yapıyoruz. Türk Eczacıları Birliği bu yasa ile birlikte 1956'da kurulduğuna göre sonu çift sayılı olan yıllar olağan kongrelerin yapıldığı dönemler oluyor. Ara yıllarda ise mali kongrelerimiz var.

Her olağan Kongre döneminin Kasım aylarına rastlayan dönemleri ise «Büyük Kongrelerin yapılmasıyla Mesleki açıdan daha bir belirginleşiyor, önem kazanıyor. Çünkü Büyük kongreler mesleğimizin sorunları, o büyük toplantıda Türk Eczacılarının tümünü temsil eden delegelerce eni, boyu tartışılıyor. Geleceğe yönelik kararlar, uygulama yöntemleri ve uygulayıcılar bu toplantıda kararlaştırılıyor, seçiliyor. İşte Mesleki açıdan böylesi önemli, yeni bir karar aşaması olan XX'ci Büyük Kongrenin kapısına geldik, dayandık.

Bölge Odalarımız seçimlerini yaptılar. Sıkıyönetim nedeniyle se-

çimlerini yapmalarına izin verilmeyen bölgelerimizde var. Yaparı, yapmayarı 26 Bölge delegeleri Türk Eczacılarını temsilen Kasım sonunda İstanbul'da toplanacaklar.

Şimdi yönetim de bulunan sayın Merkez Heyeti üyeleri mutlaka iyi niyetleri çerçevesinde birlik temsillini yerine getirmeye çalışmışlardır. Ne varki Bu çalışmaların yeterli olabildiğini, mesleki açıdan can alıcı bir ağırlığın oluşturulabildiğini söylemek olanaksızdır.

XX'ci kongreye giderken birçok noktaları yeni baştan değerlendirmek, eski değerlendirmelerimizi bir kez daha gözden geçirmek, çözülmesi gereken sorunların hangi yetkinlikte kurullar eline bırakılması gerektiğini usumuzda belirlemek gerek.

Bu bağlamda alacağımız kararlar, seçeceğimiz yöneticiler kamuoyunda yankı bulacaktır; sesini gereği gibi duyuramayan Türk Eczacıları ülke gündeminde daha seçkin bir yere kavuşacaktır.

## Akışkanlaştıran Yatak Sistemi ile Granülasyon Teknolojisi

Ecz. Cem ÖZYURT Doç. Dr. Kandemir CANEFE  
A.Ü. Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Ana  
Bilim Dalı

Uygulamalı bilim dallarının çoğunda olduğu gibi, Farmasötik Teknoloji bilim dalında da, özellikle son yıllarda görüldüğü üzere, büyük gelişmeler ve yenilikler izlenmektedir. Bir yandan sürekli keşfedilen yeni etken ve yardımcı maddeler, öte taraftan yeni bulunan veya geliştirilen çeşitli teknolojik yöntemlerin ilaç üretimi ve hazırlanmasında kullanılması, bir nesil öncesiyle kıyaslanamayacak ölçüde Farmasötik Teknolojinin gelişmesine ve yenilenmesine yol açmıştır.

Toz veya granüle şeklindeki ilaçların doğrudan doğruya hazırlanmasında, ayrıca tablet, kapsül, mikrokapsül, draje ve ekstreler gibi birçok ilaç şeklinin de imatları sırasında ara basamak olarak kullanılan akışkanlaştıran yatak (fluidisedbed, Wirbelschicht) yöntemi, Farmasötik Teknolojide karıştırma, kurutma, granüle etme işlemlerinde büyük gelişme ve kolaylıklara

yol açan bir teknolojik uygulama olmuştur.

### Akışkanlaştırma nedir?

Katı tanecikler birbirleri ile doğrudan doğruya bağlantılı değildir. Bu nedenle, katı taneciklerin akışkan hale sokulması için — Örneğin bir sıvı akışı gibi — bir yardımcı faktöre gerek vardır. İşte tozların gaz akışı yardımı ile sıvılar gibi akışkan bir özellik kazanması bir tür akışkanlaştırmadır. Böyle bir durumda katılar, sıvılarda olduğu gibi ortamın yoğunluğuna, viskozitesine, uygulanan hidrostatik basınç ve diğer parametrelere bağlı olarak değişkenlik gösterirler (1).

### Tarihçe ve tekniğin uygulanması

Matheson ve arkadaşları (2) Murphy (3), Leva (4), ve Botteril (5) böyle bir sisteme ait ilk çalışmaları yapmışlardır. Buna göre a-



kışkanlaştırma için, akışkanlaştırılacak katı veya katı karışımları, dibinde partikül büyüklüklerinden daha küçük delikler bulunan, konik bir kaptan toplanırlar. Bu sırada hava veya başka bir gaz dipten yatağa doğru geçirilir. Gazın akış hızı çoğaldıkça, basınçlı gaz haneleri yatak içinde katının bulunduğu alana eşit olarak yayılmaya başlar ve parçacıklar yavaş yavaş gaz tarafından yerlerinden oynatılarak kaldırılırlar. Bu durum akışkanlaştırmanın başlangıcıdır.

Gaz hızının artması, yataktaki katıların akışkanlaşma özelliklerini artırır. Başlangıçta katı parçalar az oynarlar veya hiç karışmazlar. Daha sonra gazın hızı arttıkça parçacıklar karışma gösterirler. Sonuç olarak bir yatak içinde bulunan, partiküller halindeki katı cisimlerin düşme hızından daha yüksek, fakat bunları sürüklemeyecek hızda bir gaz akımı sağlanırsa, katı tanecikler ile gaz bir sıvı gibi hareket etmeğe başlarlar. Bu durumdaki katı partikülleri anaförlerle belli bir noktaya kadar yükselir ve yine yatağın tabanına düşerler. Yalnız burada toz halindeki katıların akışkanlaştırılmasında, partikül büyüklüğüne ait bir sınır bulunur. 50 mikrometreden ufak toz parçalarının akışkanlaştırılması güçtür, bu gibi tozlar yatak duvarlarında toplanma gösterirler ve hava akımının doğrusal hareketine uygun olarak (siklon oluşturmadan) taşınarak yataktan uzaklaştıkları görülür.

0,5 santimetreden daha büyük çaptaki parçacıklar ise yatak duva-

rına çarparak düzensiz yığılmalar gösterdiklerinden, bunların akışkanlaştırılması ancak özel yatak sistemleri ile mümkündür (1).

### Akışkanlaştırarak granülasyon işleminin evrimi

Klasik yaş yöntemde, daha iyi granül elde edebilmek için, bağlayıcı çözeltiyi toz halinde hamur yapılacak kütleye ilave ederken, dökmek yerine spreyci şeklinde püskürtmek düşünülerek, önceleri karıştırıcı makinelerde birtakım değişiklikler yapılmıştır. Bu tip sistemlerin en tanınan iki tanesi «Twin shell-liquids» tipi katı karıştırıcıları ile akışkanlaştırılan yatak granülatörlerinin prototipleridir (6). Wurster tarafından geliştirilen, aslında tablet kaplamada kullanılan fakat yapışkanlık özelliklerini doğurduğundan ötürü aglomerasyona ve dolayısıyla granüllerin oluşmasına gerekli koşulları sağlayan bir cihaz da bulunmaktadır (7). İlk yapılan akışkan yataklı granülatörlerde dikdörtgen prizma şeklinde yatak kullanılmıştır. Keskin köşelerin sakıncaları ortaya çıktığından, bu yatak silindirik-konik şekle dönüştürülmüştür.

Bahsi geçen cihazlar bu şekli aldıktan sonra, önceleri çeşitli preparatların kurutulması işlemlerinde kullanılmıştır. Bu gün ise gıda kimya, tarım ilaçları, boya ve farmasötik sanayilerde kurutma işlemi yanısıra aglomerasyon, granülasyon ve kaplama işlemlerinde kullanılmaktadırlar.

## **Akışkanlaştırıcı yatak sistemi ile granülasyon yapımı**

Bu yöntemle granülasyon işlemlerini üç basamakta toplamak mümkündür (Şekil 1).

### **1) Karıştırma**

Granülü oluşturan toz haldeki katı maddelerin tektür olarak karışması granülleme tekniği açısından çok önemlidir. Akışkanlaştırıcı yatak yöntemi ile karıştırma halinde, kontrol edilebilen bir gaz veya hava akımı sağlanarak, partiküller hidrodinamik eşitliklere uyum gösteren sıvıların niteliklerine sokulduğundan, böylece karışımın homojenliği olduğunca sağlanabilmektedir.

Akışkanlaştırılan katılar, sıvılar gibi hareket ettiklerinden dolayı hormon, enzim, vb, gibi toplam kütle içinde oldukça az miktarlarda yer alan etken maddelerin karıştırılmasında, aynen iki sıvının birbirleri ile karıştırılmasında elde edilen sonuçlar alınır ve homojen karışımlar elde edilir.

Burada partikül büyüklüğü dağılımları ile yoğunlukları farklı katıların karıştırılması, oldukça dikkat edilmesi gereken bir noktadır. Karıştırma için gereken hava hızının iyi ayarlanamaması homojen bir karışım için sapmalara neden olabilir. Özellikle toz karışımlarından biri diğerinden fazlaysa ve tozlar farklı partikül büyüklüklerindeyse kaba taneciklerden oluşan fazın yatağın üzerinde birikme eğiliminde olduğu görülür (8).

### **2) Granülasyon**

Akışkanlaştırarak granülleme işlemi prensip olarak bir yaş granülasyon işlemidir. Geleneksel yaş granülasyon işlemlerinde çeşitli tipteki karıştırıcılar ve yoğurucular kullanıldığından, bu işlem sırasında süre uzun olduğu takdirde beklenenden daha yoğun granüllerin oluştuğu görülür. Bu nedenle duyarlı bir süre kontrolüne gerek vardır. Akışkanlaştırıcı yatak sisteminde ise granüllerin oluşması için özel bir yoğurucuya gerek yoktur. Bu nedenle partiküllerin mekanik olarak karıştırma sırasında sürtünme ve çarpmalardan aşırı etkilenmeleri de söz konusu değildir.

Yaş granülasyon işlemlerinde bağlayıcı çözeltinin, toz karışımlarının içine homojen olarak ilavesinde oldukça önemlidir. Homojen olarak bağlayıcı ile ıslanmış bir granüle kütlesi elde etmek için geleneksel dökme işlemine göre sprey şeklinde püskürtmenin daha yararlı olduğu açıktır.

Akışkanlaştırıcı yatak sisteminde önemli noktalardan biri de scaling-up işlemleri için partiküller arası yapışma ve etkileşmelerin kontrol altında tutulabilmesidir. Bunun için püskürtülen bağlayıcı çözeltinin ilavesi sırasında püskürtülen miktar ve bağlayıcı karakterine göre granül büyüklüğünün ayarlanması mümkün olmaktadır. Değişik bağlayıcıların kullanılması, ya çok poröz, yada istenirse oldukça kompakt yapıda granüllerin eldesini mümkün kılmaktadır. Aşırı



püskürtme durumunda ise granüller bağlayıcı çözelti tarafından kaplanabilmektedir.

Bu yöntemle çalışan sırasında iyi bir granülasyon için arzu edilen özellikler; tozun yeterli derecede akışkan olması, partikül büyüklüğü dağılımının dar olması ve olduğunca az toz içermesidir.

Geleneksel yaş granülasyon yönteminde bütün işlemler yaklaşık olarak 11 basamakta tamamlanmasına karşın, akışkanlaştıran yatak sistemi ile yaş granülasyon işlemleri en çok 6 basamakta tamamlanabilmektedir (9). Böylece geleneksel yöntemde daha fazla cins ve sayıda aletlerin kullanımından ileri gelen zaman ve madde kayıpları, çeşitli kontaminasyon ve kirlenmeler ve bu yöntemle çok düşük olmakta, iş hacminden ve maliyetten büyük ölçüde tasarruf edilirken, daha az sayıda alet kullanımıyla yatırım maliyeti de düşmektedir.

Akışkanlaştırma olayının kontrol altında tutulabilmesi, granülleri oluşturan parçacıkların granül haline gelmesi ile akışın dışında kalarak bir yerde toplanmasını ve henüz granül haline girmemiş tozların ise sirkülasyona devam ederek granül haline gelmelerine devam etmeleri avantajını da sağlamaktadır. Böylece bu yöntemle bütün granülasyon işlemi kesintisiz olarak, istenilen miktarda granül elde edilene kadar sürer.

Geleneksel yaş granülasyonda mekanik yollarla elde edilen granü-

lerin partikül büyüklüğü dağılımları ve yüzey yapıları değişik ve geniş sınırlar içinde oynayabilmesine karşın, akışkanlaştıran yatak yönteminde elde edilen granüllerin yapısı, küresele yakın, partikül büyüklükleri ise dar sınırlar içinde yer almaktadır. Bu özellik, tabletler gibi nitelikleri granülasyon aşamasına bağımlı olan katı ilaç şekillerinin imalatında büyük yarar sağlamaktadır.

İyi bir granülasyonda, partiküllerin granül oluşturacak şekilde nelenenmeleri ve kuruduktan sonra ise tekrar toz haline gelecek kadar gevrek olmamaları istenir. Kontrollü çalışmaya uygun bu yöntemde bu özellikler daha iyi sağlanabilmektedir (10).

Bugün geliştirilmiş akışkanlaştıran yatak cihazlarıyla sürekli imalatla, arzu edilen miktarlarda granül elde edilene kadar kesintisiz olarak işleme devam edilebilmektedir. Bu amaçla kullanılan cihazlarda katı partikülleri akışkanlaştırmak ve sonrada bağlayıcı amaçla kullanılan çözücüyu kurutmak için aynı sıcak hava girişi kullanılmaktadır. (Şekil 1). Bu sistemde akışkanlaştıran yatağa hava akımı ve gravite ile terk eden granüller bir siklon toplayıcısıyla ortamdaki çekilirler. Sürekli çalışan cihazlar bir yandan kesintisiz olarak toz kütlesi ile beslenirken, diğer taraftan kesintisiz püsküren bağlayıcı miktarı basınçla kontrol edilerek, besleme ve oluşan granülleri toplama işlemleri uyum içinde sürdürülür.

Bu işlemler sürerken dikkat edilecek önemli nokta da alttan sevk edilen havanın basıncı ile bağlayıcı çözeltinin püskürtme hızı arasındaki bağıntısının iyi ayarlanmasıdır. Her granül formülasyonu için bu değerler denenerek saptanır. Carsensen ve arkadaşları (11, 12) bu parametrelerin granülasyon işlemine etkilerini çeşitli çalışmaları ile etraflıca incelemişlerdir.

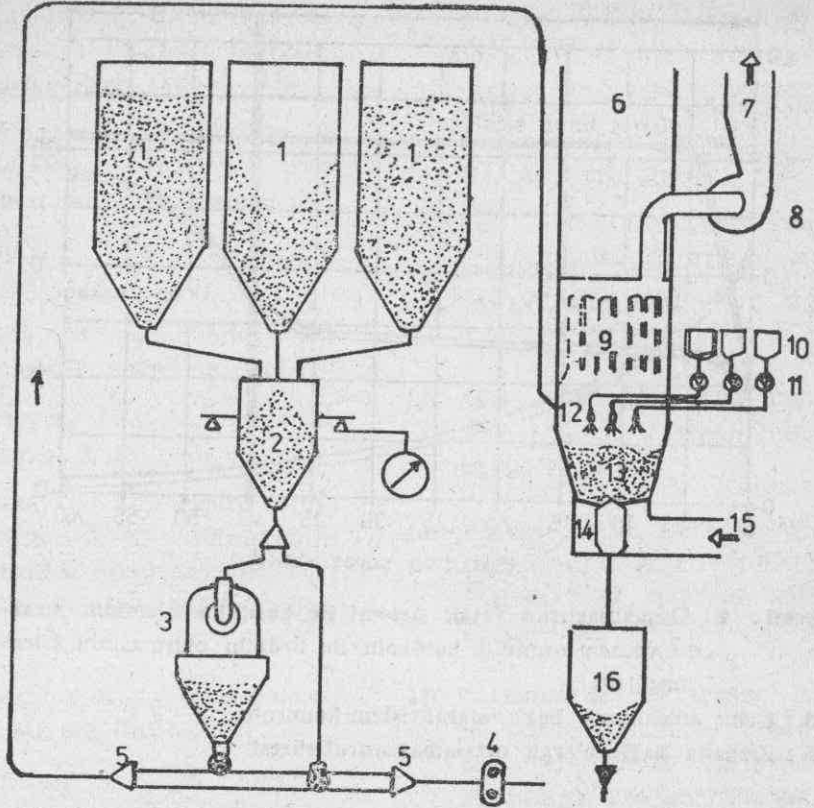
### 3) Kurutma

Granülasyon işleminden sonra en önemli adım, elde edilen granüllerin yeterli ve uygun şekilde kurutulmasıdır. Durgun tabakaların kurutulması kalınlıklarına bağlı bir olaydır. Ancak kurutulacak yüzeylerde kurutma zamanı, kuru ortamın nemli yüzeye sürülerek geçmesindeki hıza bağlıdır. Geleneksel kurutma işlemlerinde kurutma havasının granüllerin alt yüzeylerine temas etmemelerinden dolayı kurutma işlemi granülün belli bir yüzeyinde oluşur. Kurutma zamanı ile ilişkili diğer bir parametre de granülün iç tabakalarındaki nemin yüzeye çekilmesidir. Burada etkin faktör granülün içindeki nemin diffüzyon hızıdır.

Bu özellikler göz önüne alındığında, hareket halindeki bir cismin kurutulmasının duran bir cisimden daha kolay olduğu ortaya çıkar. Hareketliliğe paralel olarak, kuruyacak yüzey alanlarının genişlemesi diğer bir yarar olarak göze çarpar. Akışkanlaştırılan yatakta kurutma ile geleneksel tepsi kurutmasını ele

alarak yapılan bir çalışmada, akışkanlaştırarak kurutmanın, tepsi kurutmasına göre 15 defa daha kısa sürede oluştuğu bulunmuştur (13). Akışkanlaştırarak kurutmanın diğer bir önemli yararı da, hem giriş, hemde çıkış havasının sıcaklıklarının kontrol edilebilmesidir. Bu sayede granüller tepsi kurutmasında görülebilen aşırı kurutma tehlikesi olmadan dengeli nem içeriklerine kadar kurutulabilir. Akışkanlaştırarak kurutmada sistemin temeli sabit bir hızda kurutmadır. Bu şekilde bir kurutma işlemi sonunda görülen çıkış havası sıcaklığının aniden değişmesi, kurutma süresinin sonunu belirtir. Bu süre genel olarak sabit ve dengeli bir nem oranına göre ayarlanır (Şekil 2). Bu nedenle kurutma işlemleri, akışkanlaştırılan yatak cihazlarında sürekli nem ölçerler ve ısı duyargaları yardımı ile otomatikleştirilmiştir.

Yapılan bir seri çalışmada akışkanlaştırılan yatak cihazlarında kurutma işleminin büyük miktarlardaki granüller için çok yararlı olduğu saptanmıştır (13, 14, 15, 16). Eğer akışkanlaştırılan yatak sistemi sadece önceden hazırlanan granüllerin kurutma işlemlerinde kullanılacaksa, nemli granüller altı konik yapıda bir sepete aktarılarak cihaza yerleştirilir. Sıcak basınçlı hava granüllerin altındaki deliklerden girer ve nemi emerek yukarı yükselen hava kazanın üstünde bulunan bez torbadan geçerek üstten çıkar. Bez torba ince partikülleri tutma görevini yüklenir.



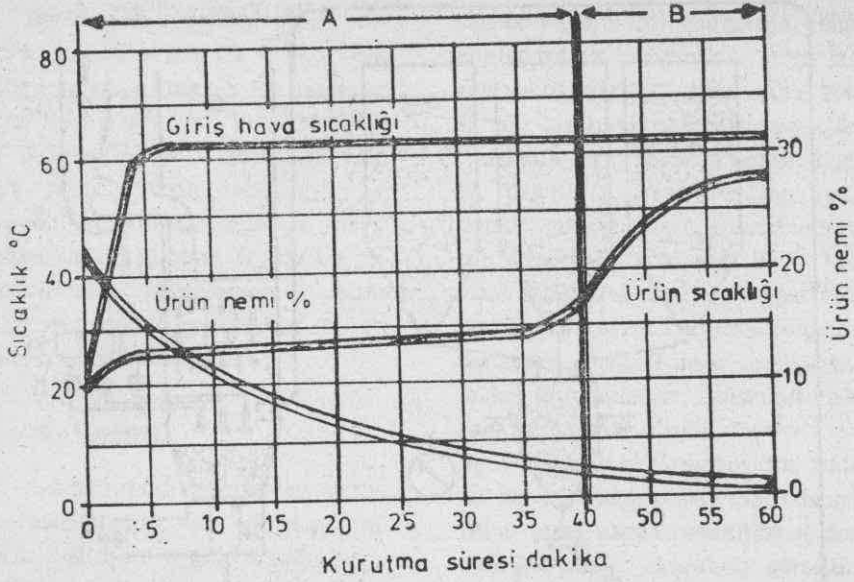
Şekil : 1 Akışkanlaştırma yatak sisteminin çalışma şeması (9)

- |                              |  |
|------------------------------|--|
| 1) Toz madde depoları        | 10) Sıvı madde depoları                |
| 2) Otomatik tartma sistemi   | 11) Sıvı ölçüm ve püskürtme sistemleri |
| 3) Öğütücü - karıştırıcı     | 12) Püskürtücü başlıklar               |
| 4) Üfleyici                  | 13) Akışkanlaştırma yatağı             |
| 5) Dağıtım valfi             | 14) Ürün boşaltma bölümü               |
| 6) Genleşme emniyet bölgesi  | 15) Hava girişi                        |
| 7) Artık hava çıkışı         | 16) Ürün toplama kabı                  |
| 8) Emme vantilatörü          |  |
| 9) Artık hava çıkış filtresi |  |

Böyle bir sistemle çalışırken alkol ve diğer yanıcı maddelerin bağlayıcı olarak kullanılmasıyla doğan tehlikeyi önlemek, taneciklerin sürtünmesi ile yüksek oranda doğan

elektrostatik yüklenmelerin yaratacağı sakıncaları yok etmek ve ayrıca uçucu organik maddelerle hazırlanan granüllerin kurutulmasında kurutma havasının ortama verece-





**Şekil : 2 Akışkanlaştırıcı yatak sistemi ile kurutma işleminde sıcaklık ve nem oranının kontrolü ile ürünün oluşmasının izlenmesi (19)**

- A : Ürün sıcaklığına bağlı olarak işlem kontrolü**  
**B : Zamana bağlı olarak ortalama kontrol süresi**

ği zararlı etkileri ortadan kaldırmak için özel olarak geliştirilmiş kapalı sistemler de kullanılmaktadır (10).

#### Cihaz tipleri

Akışkanlaştırıcı yatak granülatörleri bugün endüstride çeşitli kullanılış amaçları için değişik boyut ve kapasitelerde yapılmaktadır. Farmasötik teknolojide gittikçe artan oranlarda kullanılmaya başlanan bu tip granülatörleri başlıca iki sınıfta toplamak mümkündür. Bunlardan ilki olan dikey tipler, genellikle 5 - 200 kg kapasiteli olup 20 - 40

dakika arasında granülasyon işlemini tamamlayabilmektedirler. İkinci grupta yer alan yatay tipler ise genellikle kesintisiz çalışırlar ve vibrasyonla işleyen band sistemleri ile granülasyon işlemlerini sürekli olarak devam ettirirler. Kapasiteleri taşınma hızı ile ayarlanan bu cihazların hızı 150 - 750 cm/dakika olarak ayarlanabilmekte ve farmasötik işlemlerde 1-2 ton/saat kapasite ile çalıştırılabilmektedir (17). Akışkanlaştırıcı yatak sistemi ile çalışan cihazların en tanınmışları ise Glatt ve Aeromatic firmaları tarafından imal edilmektedir (18, 19).

## KAYNAKLAR

- 1) Shotton, E., Ridgway, K., «Physical Pharmaceutics» Clarendon Press, Oxford, 1974.
- 2) Matheson, G. L., Herbest, W. A., Holt, P. H., Ind. Engng. Chem., 41, 1099 (1949)
- 3) Murphy, W. S., Ibid. 41, 1249 (1949)
- 4) Leva, M., «Fludization», McGraw-Hill, Newyork, 1959
- 5) Botteril, J. S. M., Br. Chem. Engng., 8, 21 (1963)
- 6) Bean, H. S., Beckett, D. H., Carless, J. E., «Advances in Pharmaceutical Sciences, Vol : III», Academic Press, London, 1967
- 7) Wurster, H. S., U. S. Patent : 2, 648, 609, (1953)
- 8) Strijbos, S., Powder Technol., 6, 337 (1972)
- 9) Hammer, K., Simon, E. J., C. C. B., 2, 34 (1977)
- 10) Kühling, W., Simon, E. J., Pharm. Tech. (January 1980) — Ayrı baskı —
- 11) Mehta, A., Adams, K., Zoglio, M. A., Carstensen, J. T., J. Pharm. Sci., 65, 1462 (1977)
- 12) Carstensen, J. T., Zoglio, M. A., Acta Pharm. Tech., Supp. 7, 17 (1979)
- 13) Carstensen, J. T., «Theory of Pharmaceutical Systems, Vol : II», Academic Press, London, 1963
- 14) Scott, M. W., Lieberman, H. A., Rankell, A. S., Battista, J. V., J. Pharm. Sci., 53, 314 (1964)
- 15) Mody, D. S., Scott, M. W., Lieberman, H. A., J. Pharm. Sci., 53, 949 (1964)
- 16) Rankell, A. S., Scott, M. W., Lieberman, H. A., Chow, F. S., Battista, J. W., J. Pharm. Sci., 53, 320 (1964)
- 17) Lachman, L., Lieberman, H. A., Kanig, J. L., «The Theory and Practice of Industrial Pharmacy», Lea and Febiger, Philadelphia, 1978
- 18) Glatt Air Techniques, INC., Laboratory Information Bulletin, October 1980, New Jersey, U.S.A.
- 19) Aeromatic AG., Laboratory Information Guide, January 1982, Muttenz, İsviçre

# ilaç Suistimali ve Bağımlılık Durumlarının Sınıflandırılması

C. AKINCITÜRK R. SUNAL N. ABACIOĞLU İ. KANZIK M. ALTAN  
Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Ana Bilim Dalı

İlaç bağımlılığı, algılama, mi-  
zaç, davranış, mental ve bazen mo-  
tor fonksiyonlar gibi SSS özgül pa-  
rametrelerde önemli derecelerde sti-  
mülasyon veya depresyon oluştura-  
rak boz iklara neden olan psikotrop  
bir ilaç ile anılan sistem arasında-  
ki etkileşmeden doğan, kendisini  
psişik ve bazen somatik belirtiler-  
le gösteren ve ilaca karşı özlem ve-  
ya «açlık» oluşmasından dolayı ila-  
cın birey tarafından sürekli veya  
dönemsel olarak kullanılması ile  
belirlenen bir durumdur.

Bu durum veya durumlar, ilk  
kez, WHO (Dünya Sağlık Örgütü)  
tutukunluk yapan ilaç eksper ko-  
misyununun 1957 tarih 7 nolu ra-  
poru ile tanımlanarak iki ana grup  
altında sınıflandırılmış idi. Buna  
göre :

- a) Tutkunluk (addiction)
- b) A alışkanlık (Habituation)

durumları, ilaçlar için, bağımlılık  
olgusundaki başlıca ayrıştırıcı du-  
rumlar olarak kabul ediliyordu.

Bu sınıflandırma çerçevesinde  
tutkunluk, (addiction), bir ilacın  
yinelenecek kullanılması sonucu o-

luşan ve ilaca karşı bireyin kom-  
pülsiyon, dozu artırma eğilimi, psi-  
şik ve genellikle fiziksel bağımlılık  
gösterdiği, ayrıca birey ve toplum  
üzerindeki zararlı etkileriyle ka-  
rakterize dönemsel veya süregelen  
(kronik) zehirlenme hali olarak  
tanımlanıyordu. A alışkanlık (hobi-  
tuation) ise, yine bir ilacın yincle-  
nerek kullanılması sonucu oluşan  
ve ilaca karşı bireyin, kompülsiyon  
ve doz artırma eğilimi olmadan de-  
vam etme arzusu gösterdiği ayrıca  
hafif psişik bağımlılık ötesinde fi-  
ziksel bağımlılık ve yoksunluk send-  
romunun olmayışı ve sadece birey  
üzerinde zararlı etkisiyle karakteri-  
ze bir durum olarak belirlenmişti.

Uzun süre, bağımlılık tanımına  
bağlı bu sınıflandırma, dünya ölçe-  
ğinde kullanılmış ve klasik farma-  
koloji kitaplarında yer almıştır.

Ne varki günümüzde çeşitli ilaç  
gruplarının oluşturduğu bağımlılık  
durumlarında gözlenen özellikler ve  
sonucu olarak eldelenen veriler tut-  
kunluk ve alışkanlık için tanımla-  
nan karakteristiklerle tam özdeşlik  
göstermediğinden bu sınıflandırma,  
yerini ilaç gruplarına bağlı çeşitli



bağımlılık tiplerinin tanımlanmasına bırakmıştır.

Bu durum da, her ilaç grubu için ayrı bağımlılık modellerinin saptanmasına olanak tanımıştır. Her jenerik grup içerisindeki tek tek ilaçlar arasında bazı farklılıklar olmasına rağmen farmakodinamik etki modellerinin devamlılığı (insan - ilaç etkileşmeleri) o ilaç grubu için bağımlılığın temel tipini tanımlamaya yeterli olmaktadır.

Bağımlılık durumlarını tanımlamadan önce, bağımlılık yaratan ilaçları alan her bireyin bağımlı hale gelmediği de anımsanmalıdır. Örneğin, alkollü içki veya kanna-bis kullanan pek çok birey (tüketici) bunlara bağımlı hale gelmektedir. Ayrıca opium ve benzer etkilere sahip bazı ilaçların tıbbi amaçlar dışında kullanımının her zaman bağımlılık oluşturmadığı da yeterince değerlendirilmemektedir. Ancak opiatların ortaya çıkardığı bağımlılık riski alkollü içkiler ve kanna-bis preparatlarına oranla çok daha fazladır. Diğer taraftan, uygulama yolunun da çok önemli olduğunu belirtmek gerekir. Örneğin uygulamanın büyük bağımlılık riski yanında yaşamsal tehdit oluşturduğu da hatırdan tutulmalıdır.

Özetle, bireyin (tüketici) bir veya daha fazla ilaca bağımlı hale gelmesine neden olan riskler aşağıdaki bağlamda değerlendirilmektedir.

1 — İlaç kullanımının sıklığı

2 — Düzenliliği

3 — Tüketicinin karakteristiği ve deneyimi

4 — İlacın sosyal kabul edilebilirliği

5 — İntoksikasyona karşı toplumsal tavır

Bugünkü görüşler çerçevesinde başlıca 9 başlık altında bağımlılık tipleri ayırt edilmektedir.

1 — Alkol tipi bağımlılık

2 — Barbitürat tipi bağımlılık

3 — Opiat tipi bağımlılık

4 — Kokain tipi bağımlılık

5 — Amfetamin tipi bağımlılık

6 — Khat tipi bağımlılık

7 — Halüsinojen (LSD) tipi bağımlılık

8 — Kannabis tipi bağımlılık

9 — Uçucu solvan tipi bağımlılık

Son zamanlarda, bu tiplere ek olarak tütün ve fenisiklidin tipi bağımlılıklarda ayırt edilmektedir.

## 1 — ALKOL TİPİ BAĞIMLILIK :

Alkol, özellikle batı kültüründe çeşitli nedenlerle sık kullanılmaktadır. Ve tüketilmesinde de zorunluluk duygusunun geliştirildiği bir edim haline gelmiştir. Toplumların ulaştığı yani sosyo - ekonomik boyutlar; bu sistemler çerçevesindeki insan ilişkilerinin yeni dönüşümlere uğraması, günlük yaşamın tekdüze akıcı hızının birey tarafından de-

giştirilme isteği, bireyle kendi arasında ve bireyle toplum arasında doğan yabancılaşma olgusu; içki reklamları gibi öğeler alkol tüketiminin bazı nedenleri olarak sıralanabilir.

Ne varki, bu kullanım şekillerinde bile genellikle bağımlılık söz konusu değildir. Toplumsal yapılaşmaya bağlı, alkol kullanımı ile bağımlılık arasındaki sınır değişken ve görecelidir. Buna karşın, tıbbi açıdan alkol bağımlılığı (alkolizm), aşağıdaki kriterlerin geçerliliği halinde başlamış veya oluşmuş olarak kabul edilmektedir.

1) Kişinin «normal» kabul edilen miktarların üstünde alkollü içki almaya başlaması.

2) Toplumun kabul ettiği durum ve zamanlar dışında alkol kullanmaya başlaması.

3) Yeterli alkol stokunu bulundurma obsesyonunun başlaması.

Alkollü içkilerin günümüz kültüründe kullanımı genelde normal veya normale yakın olarak kabul edilmekte olması «alkolizm» olgusundaki belirlemeleri ancak bölgesel veya ülkelerin kültürüne bağlı bir olay haline getirmektedir.

ABD ve Kuzey Avrupa ülkelerinde alkollü içki alımı gün içine yaygınlaştırılmış kısa dönemler içinde sert (alkol yüzdesi yüksek) içki kullanımı ile karakterizedir. Anılan ülkelerin bireylerinde düzenli içmeğe eğilim ve belirgin sarhoşluk hali alkolizm olgusu içinde geliş-

mektedir. Orta ve Güney Avrupa ülkelerinde ise alkollü içki olarak sürekli kullanılan şarap genellikle yemekler ile beraber alınmakta, alkolizm olgusu ise gün boyu, şarap içme ve belirgin sarhoşlukla karakterize olmaktadır. Benzer model biranın yaygın içki olduğu ülkeler içinde geçerlidir.

İslam ülkelerinde ise dinsel nedenlerle alkolizm daha seyrek olarak görülen bir toplumsal rahatsızlıktır.

#### **Alkol Tipi Bağımlılığın Başlıca Özellikleri Şunlardır :**

1 — Psikik bağımlılık hafif ve orta derece bir özlemden önüne geçilemeyen bir özleme kadar değişebilir. Yemek, toplantı gibi çeşitli sosyal etkinliklerde alkol özlemi ve aranması hafif dereceyi karakterize etmektedir. Orta dereceyi ise bireyin çalışabilmek ve kendisine toplum içinde belirgin bir yer sağlayabilmek için alkole yönelişi temsil etmektedir. Önüne geçilmeyen, kuvevli bağımlılık ise bireyin sürekli ve toplumsal kabul edilebilirlik sınırlarının çok üzerinde ve alkol saplantısı içinde alkol dışı karışımları alabilmeye yatkınlığı ile karakterize olmaktadır.

2 — Fiziksel bağımlılık geç olarak ve alınan miktar bir hayli fazlaştıktan sonra ortaya çıkar. Alınan alkolün kritik düzeyin altına düşürülmesi veya kesilmesi belirgin bir şekilde tremor, terleme, bulantı, taşikardi, ısıda artış, hiperrefleksi, postural hipotansiyon,

konvülsiyon ve delirium tremens ile kendisini gösteren yoksunluk sendromuna neden olur. Delirium tremens, korfüzyon, disoryantasyon, delüzyon ve kuvvetli vizüel halüsinasyonlarla karakterizedir.

Alkol yoksunluk sendromunun şiddeti büyük bir olasılıkla alkol alımının süre ve miktarına bağlıdır. Yoksunluk sendromu ortaya çıktığında tıbbi girişim yapılmazsa ölüm olgusu ortaya çıkabilir.

3 — Alkole tolerans düzensiz bir şekilde oluşur. Tolerans fazla derecede ve tam olmamakla beraber sürekli içme durumunda kanda belli bir düzeyi sağlama açısından alkol miktarında artış olmaktadır. Bu nedenle alkolik motor inkoordinasyon (ataksi, dizartri ve diğer şekilleri) ve usa vurma bozuklukları daima vardır. Davranışın bilinçli kontrolünün kaybolması ek-sibisyonizm, agresivite ve saldırganlıkla kendisini göstermektedir.

4 — Diğer bağımlılık tiplerinin çoğundan farklı olarak psikotoksik belirtilerle birlikte anatomopatolojik bozukluklar da vardır. Bu bozuklukların nedeni, alkolün direk toksik etkisi yanında günlük kalori gereksinmesinin alkol tarafından karşılanması ile ortaya çıkan dengesiz beslenmedir. Vitamin, mineral ve protein bakımından eksiklikler sonucu siroza kadar gidebilen karaciğerin yağlı metamorfozu, polinörit, pellegra, Wernicke ansefatogenezler ortaya çıkmaktadır.

## 2 — BARBITÜRAT TİPİ BAĞIMLILIK

Barbitürat tipi ilaç bağımlılığı, genellikle tedavi dozlarının üzerinde ilaç alınması ile oluşan bir durumdur.

Bu tip bağımlılığı yapan ilaçlar sadece barbitüratlar değil aynı zamanda kimyasal yönden onlarla veya alkolle benzeşen bazı sedatiflerle kapsar. Buna ek olarak trankilizanlar diye adlandırılan ilaçların da bazıları bu türden bağımlılık yapar. Barbitürat tipi bağımlılık yapan bu ilaçların arasında anksiyete giderici ajanlardan klordiazepoksit, diazepam ve meprobamat sayılabilir. Belirli psikolojik bozuklukları olan hastalarda geniş bir şekilde kullanılan klorpromazin ve diğer fenotiazinler gibi trankilizanlar bağımlılık yaratmaz.

Barbitürat tipi bağımlılık yapan ilaçların tedavi dışı amaçlarla kullanım derecelerinde önemli farklılıklar vardır. Sekobarbital ve pentobarbital gibi kısa ve orta etki süreli barbitüratların bu şekilde kullanımı fenobarbital gibi uzun etki süreliye oranla çok daha fazladır.

Barbitürat olmayan sedatifler de bu açıdan değişiklik gösterirler. Örneğin metakualon, klordiazepokside oranla çok daha geniş olarak tıbbi amaçlar dışında kullanılır.

Daha öncede belirtildiği gibi alkol ve barbitürat tipi ilaç bağımlılıkları ile bunların intoksikasyon intoksikasyonlarının belirtileridir.



Barbitürat tipi bağımlılıkta bi-pi bağımlılık yapan ilaçların artan alkollü içkilerin veya barbitürat ti-reyin ilacı almağa devam arzu ve isteği kuvvetlidir. Bu istek başlan-gıçtan beri kullanılan ilacın veya özellikleri arasında pek çok ortak lamanın gerilemesi ve benzeri di-koordinasyon, bilincin bulanması, ğer mental bozuklukları, motor in-meostazisi sağlamak amacı ile ila-cın varlığına gereksinme duyulan bir fiziksel bağımlılık ve ilacın yok etkilerine karşın sedatif özellikleri daha önemlidir. Usa vurma, yargı-barbitürat benzeri olan bir başka-sının alınması ile tatmin edilebi-lir. İlacın etkilerine karşı öznel ve kişisel takdirden kaynaklanan bir yön vardır. Her ikisinde stimulan sunluğunda ortaya çıkan karakte-ristik bir yoksunluk sendromu gö-rülür.

Barbitürat tipi ilaçlara karşı tolerans oluşur. Bu tolerans olduk-ça küçük dozlarda ve bir kaç gün psişik bağımlılık vardır. Ayrıca ho-lopatisi, Korsakoff psikozu gibi pa-içerisinde açık bir hale gelir. Fa-kat morfin tipi ilaçlarla oluşan toleransın tersine, burada bireyin tolerant olabileceği dozun bir üst sınırı vardır. Bu sınır bireye göre değişir ve geniş farklılıklar göste-rir. Barbitürat yoksunluğuna taki-ben tolerans hızla kaybolur. Bazı hastalar bu ilaçlarla kronik intok-sikasyonlarından önceye oranla bar-bitüratlara oranla daha hassas bir hale gelebilir. Diğer yandan bu tür ilaçların çeşitli etkilerine to-lerans oluşumu eşit değildir. Örne-

ğin stimulan etkilerine karşı tole-rans sedatif etkilerine oranla daha yavaş bir hızda yada tamamen olu-şabilir.

Barbitürat tipi ilaç bağımlılığı-nın yoksunluk (abstinens) sendro-mu çok karakteristik ve yıkıcı bir özelliğindedir. İlaç alınmasının kesil-mesinden sonra ilk 24 saat içeri-sinde görülmeye başlar. 2-3 gün içerisinde şiddetinin doruk noktası-na varır ve güçlükle taşıtır. Bugün için de sendromu yatıştırarak her-hangi bir ilaç bilinmemektedir.

Yoksunluk sendromunu oluşturan semptomlar bileşkesi anksiyete, fasikülasyon (kasların istemsiz titremesi), el ve parmaklarda tre-mor, ilerleyen bir halsizlik, baş dönmesi, görmeye bozukluk, bu-lantı, kusma, uykusuzluk, kilo kay-bı, postural hipotansiyon, grand mal tipi konvülziyonlar, alkolik de-lirium tremensi andıran major psi-şik bir olay şeklinde karakterize olmaktadır.

Konvülziyonlar veya delirium genellikle aynı zamanda oluşmaz. Hasta yoksunluktan sonra ilk 48 saat içinde bir ve ikinci konvülzi-yonları geçirip, ikinci veya üçüncü gecede psikotik olabilir. Psişik ol-gular açısından paranoid reaksiyon-lar, kuruntu ve halüsinasyonlarla şizofreniyi andıran reaksiyonlar, yoksunluktan oluşan yarı uyuşuk bir durum ve panik gözlenmiştir.

Türkiye'de, bu tip bağımlılık hipnotikler veya barbitürat analje-tik kombine müstahzarların kulla-

nılması ile ortaya çıkmakta ve alkol bağımlılığı ile birlikte seyretmektedir.

Bu tip bağımlılık özetle şu genel özellikleri içermektedir.

1 — İlacın türüne göre değişen derecelerde psişik bağımlılık vardır.

2 — Güçlü fiziksel bağımlılık vardır. İlacın kesilmesi yoksunluk sendromuna neden olmaktadır.

3 — Tolerans gelişimi alkole oranla fazla, morfine oranla azdır. Bağımlı barbitüratın olağan dozunun en çok 10-15 katına dayanıklıdır. Tam olmayan tolerans alkol ve trankilizanlara karşı çapraz olarak oluşur. Tolerans farmakodinamik ve biyokimyasal olarak gelişir.

### 3) OPIAT TİPİ BAĞIMLILIK:

Morfin (opiat) ve diğer narkotik analjeziklerle oluşur. Bağımlı olduğu ilacı veya onun yerini tutabilen bir diğerini elde edebileceği sürece, bireyin günlük yaşantısını, çalışmasını ve çevre ile olan ilişkilerini bozacak bir durum gelişmez.

Bu tip bağımlılığın genel özellikleri toleransla birlikte psişik ve fiziksel bağımlılıkların oluşmasıdır.

Bu jenerik tipteki ilaçlara bağımlılığın bir diğer karakteristiği de, genellikle, terapötik amaçlarla kullanılan doz sınırları içinde bağımlılığın başlaması ve mekanizmanın ilk uygulanan dozla hareket geçmesidir.

Opiat tipi ilaçların kişisel etkileri bireyden bireye değişebildiği gibi aynı bireyde değişik zamanlarda da farklılık gösterebilir. Bu etkiler, doza, uygulama yoluna, tüketicinin fiziksel ve mental yapısı ile beklentilerine bağlıdır.

Bazı narkotik tüketicileri opiat tipi ilaçların kendilerine çok hoş, uçan, kayan, sürüklenen bir his verdiğini ve her şeyin yolunda olduğunu söylerler. Eğer bir acı veya bulantı hissederlerse bu önemli değildir. Düzenli tüketiciler tarafından opiat kullanımı yanı sıra bazan oluşan bulantı «tatlı hastalık» olarak nitelendirilir. Narkotiklerin etkilerinin boyutu ve paradoksal yapısı hayret vericidir. Narkotikler uyanık kalmak isteyeceğe cevap verirler, uyumak isteyen de ise uyuşukluk yaratırlar. Narkotiklerin hem öfori verici hem de sedasyon yaratıcı etkileri vardır. Acıdan, korkudan, anksiyeteden ve hatta aşırı pasiflikten kurtuluşu sağlarlar. Opiat kullanımına bağlı olan bir takım belirtiler duygusuzluk, uyuşukluk, solunum depresyonu, ortostatik hipotansiyon pupil konstriksiyonu ve sindirim kanalında motilitenin azalması ile oluşan konstipasyondur.

Opiat tipi ilaçların düzenli kullanımı sonucunda kuvvetli fiziksel bağımlılık oluşur. Narkotik kullanımı kesildiğinde karakteristik bir yoksunluk sendromu ortaya çıkar. Morfinle yoksunluk sendromu son dozdan bir kaç saat sonra başlar ve 24 ilâ 48 saat içerisinde do-

ruk noktaya ulaşarak düzenli bir şekilde azalır. Kalıntılar çok daha uzun bir süre devam etmesine rağmen, en şiddetli semptomlar genellikle ilk on gün içerisinde kaybolur. Başlama zamanı, doruk şiddeti, yoksunluk olayının süresi ilaca bağımlılığın derecesi ile adı geçen özgün ajanın karakteristiğine bağlıdır. Morfin benzeri ilaçların, süre gelen uygulaması esnasında özgün bir antagonist verilecek olduğu takdirde sadece birkaç saat süren çok daha şiddetli ve çabuk bir yoksunluk sedromu oluşur.

Morfin yoksunluk sendromunun eşsiz özelliği sinir sisteminin bütün esas alanları içerisinde değişikliklere yol açmasıdır. Bunlar davranışta değişme, sırası ile otonom sinir sisteminin her iki bölümünde de eksitasyon ve somatik sinir sisteminin fonksiyonsuzluğudur. Semptomların ve belirtilerin kompleksliği şunları kapsar : anksiyete, huzursuzluk, genel vücut ağrıları, bulantı, esneme, lakrimasyon, burun kanaması, terleme, midriaz, piloereksiyon, sıcak kızarmalar, bulantı, kusma, diyare, vücut ısısının yükselmesi, solunum oranı ve sistelik kan basıncı düşmesi dehidratasyon, anoreksi (iştahsızlık) ve kilo kaybı.

Opiat benzeri bileşiğin jenerik tipi için genelde morfin anlaşılacaktır ve değişik kimyasal yapı ancak benzer farmakolojik profil gösteren maddeler için geçerli sayılmaktadır. Bunlar düşük aktivite potensine sahip maddelerle binlerce kere daha potent olan morfin arasında çe-

şitlilik gösterirler. Bu ajanlar belli derecede fiziksel bağımlılık oluşturma, tolerans ve yoksunluk olayının görülmesi bakımından benzerlik gösterirler.

Morfin benzeri farmakodinamik özellikler gösteren ajanlar yeterli dozajla, fiziksel bağımlılık oluşturabilecek kapasitede kullanılarak belli derecede yararlılık sağlanmaya çalışılır. Ne var ki bunlar genellikle yüksek dozlarda dahi morfinin yerini tutmada ve bağımlılığını sağlamada yeterli değildir. Kodein bu grup için referans standartı kabul edilir.

Şu ana kadar, doz, farmakodinamik özellikler ve fiziksel bağımlılığın şiddeti arasındaki ilişkilerden söz edilmiştir. Etki süresi içerisindeki belli aralıklarla uygulamanın düzenliliği de fiziksel bağımlılığın oluşmasını hızlandırır. İlacın uygulanmağa başlanması ile bariz fiziksel bağımlılığın görülmesi arasında geçen süre aynı zamanda ajana bağlı olarak değişir. Morfin için bu aralık, klinik kontrol altındaki uygulamada iki veya üç haftadır. Ketobemidon ile daha kısa, muhtemelen fenazosin ile daha uzun, özellikle oral yoldan kodein için daha da uzundur.

Sonuç olarak morfin tipi ilaç bağımlılığı ile bireye gelen zarar, temelde, onun ilaç tüketimi ile olan daha önceki ilişkisine bağlı olarak indirektir. Bireysel savsaklama bozuk beslenme ve enfeksiyonlar çok rastlanan sonuçlardır. Toplum için ise bağımlılıktan oluşan zarar esas



olarak bireyin ilaç tüketimi ile daha önceki ilişkisine bağlıdır. İnsanlar arası ilişkilerin bozulması, ekonomik kayıp ve mala karşı işlenen suçlar sıklıkla görülür.

Özet olarak opiat - morfin tipi ilaç bağımlılığın karakteristiği aşağıdaki gibidir :

1 — Kuvvetli psişik bağımlılık kendisini, aşırı istek, zevk almak veya rahatsızlığı giderme amacı ile ilaca devam arzusu sonucu suç işlemek gibi herne yolla olursa olsun ilacı elde etmek biçiminde gösterir.

2 — Doz artışı ile paralel olarak şiddeti artan ve erken başlayan fiziksel bağımlılık, yaşamsal dengeyi kurabilmek ve yoksunluk sendromunun oluşmasını engellemek için aynı ilacın veya benzerinin kullanımının devamını gerektirir. Gerek ilaç alımının kesilmesi gerekse de spesifik bir antagonistin uygulanması, karakteristik bir yoksunluk sendromunun ortaya çıkmasına neden olur.

3 — Önceleri elde edilen farmakodinamik etkiyi elde etmek için doz arttırmayı gerektiren toleransın gelişmesi,

#### 4) KOKAİN TİPİ BAĞIMSIZLIK

Kokain yüksek dozlarda öfori, heyecan ve halüsinasyona yönelik deneyimler sağlayabilen stimulan ilaçların prototipidir. Bu özelliklerinden dolayı kokain, deneyimli ilaç tüketicilerinin gözünde büyük bir öneme sahiptir ve bu olgu tü-

keticileri en yüksek derecede psişik bağımlılığa sürükler.

Kokainin tıbbi amaçlar dışında kullanımının çeşitli şekilleri vardır. Bunlardan en geneli bazı Güney Amerika yerlileri tarafından sürdürülen koka yapraklarının çiğnemesi adettir. Bu yolla soğuk, yorgunluk ve açlık hisleri bastırılmaya çalışılmıştır. Vazokonstriktör özelliğine rağmen nasal uygulamada son derece yaygın olup intravenöz uygulama ile elde edilen psişik etkiler kazanılabilmektedir.

Kokain, şahısta kapasitesinin üstünde olduğunu zannettirecek kadar büyük kas gücü ve zihinsel açıklık hissi verir. Bu da paranoid delüzyonlar, duyma, görme ve dokunmaya yönelik halüsinasyonlarla bağlantılı olarak bireyin tehlikeli, antisosyal davranışlarına neden olur. Yüksek dozda kokain tüketicilerde genellikle görülen belirtiler sindirim zorlukları, bulantı, iştah kaybı, zayıflama, uykusuzluk ve dönem dönem görülen konvülsiyonlardır. Fakat yüksek dozlarda uzun süreli ve sürekli kokainin yalnız başına kullanımı ender görülür. Tüketiciler öyle bir heyecan düzeyine erişirki istemli olarak sedasyon arar. Sıklıkla karşılaşılan durum; heyecan yaratıcı etkilerin antagonize edilebilmesi için morfin veya başka bir depresan ilacın kullanımıdır.

Genel olarak kokain tipi ilaç bağımlılığının karakteristikleri şunlardır :

1 — Kuvvetli psikolojik bağımlılık,

2 — Fiziksel bağımlılık noksanlığı ve dolayısıyla karakteristik bir yoksunluk sendromu oluşmaması,

3 — Tolerans oluşmaması,

4 — Koka yapraklarını çiğneme veya intravenöz uygulamadan sonra dozu sık sık uygulama biçimlerinde olduğu gibi kullanım devamı isteğinde şiddetli bir eğilim.

Kokain, tolerans veya fiziksel bağımlılık oluşturmamasına rağmen yarattığı psikik bağımlılığın çok önemli ve tehlikeli tipteki ilaç bağımlılığı boyutlarına ulaşması açısından örnek bir maddedir.

## 5 — AMFETAMİN TİPİ BAĞIMLILIK :

Amfetaminler, Santral Sinir Sisteminde noradrenerjik ve dopaminerjik reseptörleri etkileyerek öfori yapan, uykusuzluk, yorgunluk ve açlığa karşı dayanıklılığı artıran, anorektik, psikostimülan ilaçlardır.

Amfetamin ve benzer farmakolojik özellikler içeren ilaçların psikostimülan ve öforizan etkileri bunların tıbbi amaçlar dışı kullanımına yol açmaktadır. Tüketicileri, devamlı bir stimülasyon ve sevinç hali sağlamak amacı ile ilacın doz ve uygulama sıklığını artırabilirler. Tüm etkiler doza bağımlıdır. Kullanım sıklığı aşırı düzeye ulaştığın-

da tüketici üzerinde agresivite ve tehlikeli diğer antisosyal davranışlara neden olan psikotoksik etkiler ortaya çıkar. Bu belirtilere, ilacın beyindeki serotonerjik reseptörleri aktive etmesi neden olmaktadır.

Amfetamin tipi ilaçların önemli bir özelliğide diğer santral stimülanlarda olduğu gibi tolerans oluşturma kapasiteleridir. Alınan miktar olağan terapötik doza yakın olduğunda tolerans oluşması yavaş olmasına karşın, artan dozlarla terapötik dozun birkaç yüz katına çıkmak olasıdır. Yüksek dozlarda kullanım ile tolerans çok hızlı oluşmaktadır. Tüketici oral yolla çok yüksek dozlarda amfetamin aldığı anda yaşamsal bir tehlikeye girmemekle beraber halüsinasyonlar, paranoid hayaller (delüzyonlar) gibi önemli davranış bozuklukları göstermektedir. Bu etkiler intravenöz enjeksiyonla çok daha kolay oluşmaktadır.

Amfetaminler karakteristik yoksunluk sendromu kriterlerine göre hiç veya az oranda fiziksel bağımlılık yapmalarına karşın ani kesilmeleri, semptomsuz olmaz. Kronik yorgunluğu, uyku gereksinmesini ve depresyonu maskeleyen stimülan bir ilaç olarak amfetaminin ani kesilmesi bu durumların daha aşırı ve ağır bir şekilde ortaya çıkmasına neden olur. Bu nedenle yoksunluk dönemi hem psikik, hem de fiziksel olarak karakteristik bir depresyon halidir. Bu da ilaca geri dönme isteğini körükler.

Özetle bu tip bağımlılığın başlıca özellikleri şöyledir :

1 — Psikik bağımlılık değişik düzeydedir.

2 — Fiziksel bağımlılık az veya hiç yoktur. Psikik depresyonun bazı belirtileri vardır.

3 — Tolerans gelişmesi ileri derecede olur.

## 6 — KHAT TİPİ BAĞIMLILIK :

Yemen ve Doğu Afrika'da üretilen *Catha edulis* Forssk. bitkisine bölgeler halkınca khat adı verilmektedir. Tüketimi taze bitkinin uç yaprak ve filizlerinin çiğnenmesi yoluyla olmaktadır.

Taze yaprak içinde (—) aminopropiofenon (katinon) aktif madde olarak saptanmış olup, farmakolojik aktivite yönünden amfetamin grubu ilaçlara benzerliği vardır. Hafif psikostimulan etkisi vardır.

Başlıca özellikler şöyle özetlenebilir :

1 — Kullanıldığı sürece orta şiddette fakat ısrarlı psikik bağımlılık,

2 — Fiziksel bağımlılığın olması,

3 — Toleransın noksanlığı.

## 7 — HALÜSİNOJEN (LSD) TİPİ BAĞIMLILIK :

Halüsinojen tipte bağımlılığa yol açan LSD, STP, DET, DMT gibi sentetik ve psilosibin, meskalin gibi bitkisel kaynaklı psiko-zomime-

tik maddeler genelde tıbbi kullanıma sahip değildir.

Sayılan maddeler arasında en yaygın kullanımı olan LSD (Lizerjik asit dietilamid) ergometrinin yarı sentetik türevidir.

Bitkisel kaynaklı olan psilosibin, meskalin gibi maddeler özellikle Amerikan yerli kabileleri içinde dinsel ayinlerde kullanım alanı bulmuştur. LSD ise daha ziyade entelektüel aşırılıklara sahip kişilik sapmaları olanlarca kullanılmaktadır.

LSD tipi maddeler santral sinir sistemi ve santral otonomik hiperaktivite de eksitasyon oluşturarak bireyde mizaç, tedirginlik, duyuşsal algılamada bozukluk, görme halüsinasyonları, delüzyon, pupillerde dilatasyon, vücut ısısı ve kan basıncında yükselme gibi değişikliklere neden olur.

Bu tip bağımlılığın başlıca özellikleri şunlardır :

1 — Genellikle hafif ve orta derecede psikik bağımlılık,

2 — LSD karşı çok çabuk ve ileri derecede tolerans gelişimi,

3 — Fiziksel bağımlılığın olmaması.

## 8 — KANNABİS TİPİ BAĞIMLILIK :

— Bu tip bağımlılık esrar (marihuana) tipi olarak da adlandırılmaktadır. Esrar, Cannabis Sativa var. *Indica* (Hint Keneviri) bitki-



sinin dişi çiçekli ucu ile filiz yapraklarından salgılanan reçine içinde kanabinoidlerden oluşan bir bitkisel üründür.

Esrarın farmakolojik etkinlikteki esas maddesi  $\Delta^9$  - trans - tetrahidro kanabinol (THC) olan kanabinoiddir. Madde, etkisini, yeme veya solunma biçiminde alınma yoluyla ortaya çıkarır.

—  $\Delta^9$  -trans - tetrahidro kanabinol veya kannabis preparatları ile oluşan semptomlar doza bağlıdır. Diğer yandan çevre durumu, beklentiler, fiziksel durum ve tüketicinin kişiliği gibi olgular da semptomların gelişmesini etkiler.

Bağımlılığın başlıca özellikleri şunlardır :

1) Psikişik bağımlılık değişik derecededir.

2) Fiziksel bağımlılık olgusu önemsiz olmakla birlikte deneysel olarak oluşturularak yoksunluk belirtileri gözlenmiştir.

3) Tolerans gelişmesi önemlidir.

### 9 — UÇUCU SOLVAN TİPİ BAĞIMLILIK :

Uçucu solvan tipi bağımlılık; bazı genel anestetikler (eter, kloroform), bazı zank sıvağları (benzin, benzol, toluen), tiner, karbon-tetraklorür ve benzeri tip maddelerin oluşturduğu bir bağımlılık örneğidir.

Başlıca özellikleri şöyle ayırt edilir :

1) Belirgin psikişik bağımlılık

2) Belirgin fiziksel bağımlılık ve yoksunluğunda delirium trenense benzer belirtiler,

3) Genellikle alkol ile çapraz tolerans göstermesi.

### KAYNAKLAR

- 1 — Bowman, W.C., Rand, M.J. Social Pharmacology : Drug use for non medical purposes : Drug Dependence Text Book of Pharmacology, Black Well Sci., Syf. 42.1 - 101, 1980
- 2 — Kayaalp, S.O. İlaç Suistimali ve İlaç Bağımlılığı Nüve Matbaası. Syf. 347 - 370, 1981
- 3 — Köknel, Ö. İnsanlık Tarihi Boyunca Uyuşturucu Madde Sorunları Gelişim Yayınları - İstanbul 1976
- 4 — Kramer, J.F., Cameron, D.C. A Manuel on Drug Dependence World Health Organization - Geneve, 1975
- 5 — Sunal, R., Kanlık, İ., Abacıoğlu, N., Akıncıtürk, C. Bağımlılık Oluşturan İlaçların Tedavi - Dışı Amaçlarla Kullanımı A.E.O.B. - Ank. Ecz. Od. Bül., Cilt 4, Sayı 2, Syf. 17 - 22, 1982

# KLİNİK ECZACILIK

## Antihipertansif ilaçlarla Tedavide ilaç Etkileşmeleri

**R. SUNAL, İ. KANZIK N. ABACIOĞLU, M. ALTAN,  
C. AKINCITÜRK N. YILDIZOĞLU, Y. ÖZTÜRK**  
A.Ü. Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Ana Bilim Dalı

Hipertansiyon, arteriyel kan basıncının yükselmesi ile kendisini gösteren bir kalp damar sistemi hastalığıdır. En sık görülen şekli esansiyel hipertansiyondur. A.B.D.'de yapılan epidemiyolojik araştırmalar popülasyonun % 10 unun esansiyel hipertansiyondan muzdarip olduğunu ve tüm hipertansiyon olguları içinde esansiyel hipertansif hastaların hipertansif popülasyon içinde % 95 lik bir çoğunluğa sahip olduğunu göstermektedir. Ülkemizde bu konuda yapılmış ciddi bir epidemiyolojik araştırma olmamakla beraber hipertansiyon, en sık görülen hastalık olgularından birisi olarak değerlendirilmektedir.

Esansiyel hipertansiyon patogenezi ile ilgili çeşitli görüşler özetlenecek olursa genellikle aterosklerozun varlığından, sempatik sinir sisteminde aşırı aktivite olmamasına karşın damar yataklarının sempatik uyarılara karşı tepkisinin art-

mış olmasından, baroreseptör mekanizmasının duyarlılığının azalmasından, arteriyol ve diğer damar düz kas hücreleri içinde normalden fazla Na<sup>+</sup> birikmesinden ve genelde plazma renin etkinliğinin (PRE) normal sınırlar içinde bulunduğundan bahsedilebilir. Primer tipte etkenin ne olduğu bilinmediğinden uygulanan tedavi yöntemleride palyatif ilaç verilmesidir.

Kan basıncı düzenlenmesini etkileyen homeostaz mekanizmaları gözden geçirildiğinde katekolaminler ile diğer otakoidlerin gerek santral ve gerekse periferde son derece duyarlı bir etkileşim içinde olduğu bilinmektedir. Hipertansiyon tedavisi ile ilgili olarak bu mekanizmaların herhangi birini etkilemek dışında uygulanacak bir ilaç varlığında olayın gidişi olumlu veya olumsuz bir yöne doğru bir gelişme gösterebilmektedir.

Bu anlamda, antihipertansiflerle tedavide ilaç etkileşimleri klinik açıdan büyük önem kazanmaktadır. Diğer yandan, ülkemiz koşulları göz önüne alındığında, yeterli sağlık hizmetlerinin sağlanamadığı bir ortamda, hipertansif hastaların bir de kendiliğinden uyguladığı hatalı ilaç kullanımını olgusunu göz önüne alır-

sak patogenezin toplumsal bir felaket haline nasıl dönüşebileceği anımsanmalıdır.

Bu genel çerçeveler içinde ilaç-ilaç etkileşimi türünden bilgilerin sürekli bir biçimde hekim-eczacı-hasta üçgenine sunumu toplumsal bir yarar da sağlayacaktır.



**TOBLO I: ANTİHİPERTANSİF İLAÇLARLA TEDAVİDE İLAÇ ETKİLEŞMELERİ**

ANTİHİPERTANSİF İLAÇ	ETKİLEŞTİĞİ İLAÇLAR	ETKİLEŞME MEKANİZMASI	KLİNİK ÖNEM	ALINACAK ÖNLEMLER
BETHANİDİN	TRİSİKLIK ANTİDEPRESANLAR (İmipramin, amitriptilin vs. bileşikler günümüzde depresyon tedavisinde en yaygın olarak kullanılan ilaçlardır. Kimyasal yapıları nedeniyle TSA lar olarak adlandırılırlar.)	Büyük bir olasılıkla TSA lar bednenin adrenajik nörondaki etki yerlerindeki uptake (alınımını) engeller.	Hastaların bir kısmında Desipramin ve bethanidin antihipertansif etkisini antagonize ettiği gözlenmiştir. Antagonizma 1 - 2 saat gibi çok kısa bir sürede ortaya çıkar ve desipramin kesildikten sonra birkaç gün antagonistik etki görülür. Diğer TSA larında benzer etkileşimler olasıdır.	TSA lar bethanidin alan hastalarda kullanılmamalıdır. Kullanımlarını mutlak gerektiren durumlarda ise bethanidin diğ. bir antihipertansif guanetidin veya debrisoekin verilmelidir.
DOKSEPİN (Sinequan) (Trisiklik antidepresanlar dandır)		Açıklanmamıştır. Bethanidin adrenajik nöronlar tarafından alınımını önleyebilir.	Yapılan bir ön çalışmada, Datest ve arkadaşları bethanidin antihipertansif etkisini antagonize ettiğini ancak bu etkinin belirgin olmadığını ve yavaş yavaş oluştuğunu bildirmişlerdir. Desipramin, bethanidin'e doksepinden daha kuvvetli bir antagonisttir.	Bethanidin alan hastalarda Doksep'in önlemler alınarak kullanılmamalıdır. Yine de TSA'lara tercih edilebilir. Zira TSA'lar bethanidin ile daha şiddetli etkileşirler.
EFEDRİN		Açıklanmamıştır.	Bethanidin ve efedrin kullanılan hasta şiddetli baş ağrıları, görme bozuklukları ve işitme bozukluklarının efedrin aldıktan sonra başladığını bildirmiştir. Bu semptomların hipertansiyonun kontrolden çıkmasına bağlı olduğu bildirilmiştir. Teorik olarak efedrin'in, bethanidin'in etkilerini ortadan kaldıracığı düşünülebilir. Eldeki klinik önerilerin yetersiz olması, konunun aydınlatılmamasına nedendir.	Yeterli klinik veri olmasa bile efedrin ve bethanidin'i klinikte kullanmamak amacıyla bir davanış olur. Mutlaka kullanılması gereken durumlarda tansiyon sürekli ölçülerek bethanidin antihipertansif etkisinin devam edip etmediği kontrol edilmelidir.

ANTIHIPERTANSİF  
İLAÇ

ETKİLEŞTİĞİ  
İLAÇLAR

ETKİLEŞME MEKANİZMASI

KLİNİK ÖNEM

ALINACAK ÖNLEMLER

FENİLPROPANOL-  
AMİN (Propadrin)

Efedrinin birçok farmakolojik özelliğine sahiptir. Daha az sentral sinir sistemi stimülasyonu yapmasının dışında etkileri potansiyonundan da hemen hemen etkinlikle eşdeğerdir.

Açıklanmamıştır.

Bethanidin tedavisi kontrol altında olan bir hastaya Ornade (fenilpropanolamin, maleat ve isopropamid) verilmeyle başlanmış, ilk Ornade dozundan sonra tansiyon yükselmiş ve Ornade kesilip betasinyon yerine metildopa verilmeyle başlanınca kadar da düşürülebilmiştir. Fenilpropanolaminin kan basıncı artmasına neden olduğu bildirilmiştir.

Yeterli klinik yeri olmaması fenilpropanolaminin sorumlu tutmaya yetmemektedir. Ancak yine de iki ilaç beraber verilmek durumunda kalınlığında kan basıncının monitöre edilmesi tavsiye edilir.

DEBRİSOKİN

TRİSTKLİK

ANTİDEPRESANLAR

Büyük bir olasılıkla TSA'lar debrisosokinin adrenerjik nörandan alınımını inhibe etmemektedir.

Mirehell ve ark. debrisosokinin alan hastalarda desipramin, verildiğinde antihipertansif etkinin ortadan kalktığını bildirmişlerdir. Teorik bilgiler ve bu rapor birleşince etkileşmenin önemli olduğu görülmüştür.

Klinik veri çok olmasa da debrisosokinin alan hastalarda TSA kullanılmaması akıllıca olur.

FENİLEFRİN

(Neo - Synprine)

Postsinaptik alfa reseptörlerin güçlü bir uyarıcısı olan bu semptomatik ajan kalpteki beta esep-törler üzerinde de bir miktar etkiye sahiptir. Nasal dekonjestandır. Ayrıca hipertansif durumlarda presör etkisi nedeniyle kullanılır.

Debrisosokinin MAO inhibitör etkisi fenilefrinin hipertansif etkimesine neden olur. Diğer faktörler de etkin olabilir.

Klinik veri çok az olmasına karşın kan basıncının tehlikeli artışı debrisosokinin alanlarda fenilefrin kullanımına dikkat edilmesi gerektiğini gösterir.

ANTİHİPERTANSİF İLAÇ	ETKİLEŞTİĞİ İLAÇLAR	ETKİLEŞME MEKANİZMASI	KLİNİK ÖNEM	ALINACAK ÖNLEMLER
DİAZOKSİD	<b>TIAZİDLER</b> (Bazı konjestif kalp yetmezliklerine bağlı ödem tedavisinde kullanılan diüretiklerdir. Seyrek olarak diabetes insipidus tedavisinde de kullanılır.)	Diazokaidin diüretik tiazidlerle plazma proteinlerine bağlanmada yarışabileceği önerilmiştir. Ancak başka faktörler de rol oynuyor olabilir.	Tiazidler ve diazoksidin birlikte kullanımının birkaç hastada hiperglisemiyi arttırdıkları gözlenmiştir.	Diazoksid nedeniyle oluşan Na-retansiyonunu gidermek amacı ile iki ilaç arasında kullanıldığında hiperglisemi oluşurabileceklere unutulmamalıdır.
GUANETİDİN	ALKOL, Etil (Etanol)	Alkolün vazodilatasyon yapması, guanetidin oluşturduğu ortostatik hipotansiyonu artırabilir.	Vak'a raporları yoksada olmasa ihtimali dikkatli olunmasını gerektirir.	Guanetidin alan hastalar alkol ile etkileşme olasılığı konusunda uyarılmalıdır.
AMFETAMİNLER		Amfetaminler guanetidin oluşturduğu adrenerjik nöron blokajını, guanetidin adrenerjik nöronlardan atarak ve adrenerjik nöronlardan alınımını engelleyerek antagone ederler. Ayrıca amfetaminlerin vazokonstriktör reseptörlere direk etkisi olabileceği de bildirilmiştir.	Birkaç hitotansif hastada bu etkileşme bildirilmiştir. (Hem dekstroamfetamin, hem de metamfetamin ile vak'a vardır.)	Çok nadiren tedavi amacı ile kullanılan diklardan guanetidin alan hastalarda kullanılmalarını engellemek zor değildir.



**ANTIHIPERTANSİF  
İLAÇ**

**ETKİLEŞTİĞİ  
İLAÇLAR**

**ETKİLEŞME MEKANİZMASI**

**KLINİK ÖNEM**

**ALINACAK ÖNLEMLER**

**TRISIKLIK  
ANTİDEPRES-  
SANLAR**

TSA lar, guanetidin ad-  
renajik nöronlardan alını-  
mini önleyerek antihiper-  
tansif etkilerini inhibe e-  
derler. Ayrıca TSA ların  
NA alımını inhibe etme-  
leri de rol oynayabilir.

TSA larla guanetidin'in etkileşimi bir-  
çok hastada bildirilmiştir. Doksepin (Si-  
nequan) ın guanetidine antagonist etki-  
sinin daha az olduğu bildirilmiştir. Ay-  
rıca kardiyak standstil ve ölüme sonuç-  
panın etkileşme olasılığı az olduğundan  
bir vak'a da (guanehidin ve İmpipramin  
kullanılması önerilebilir

**KOKAİN**

Açıklanmamıştır.

Hayvan deneyleri koka'inin guanetidin'in Klinik vak'a görülmemişse de dikkate  
antihipertansif etkisini antagonize ede-  
bileceğini bildirmektedir. İnsan üzerin-  
de de çalışmalar gerekir.

**DİTETİL PROPİON  
(Tenuate, Tepanül)  
(Anorektik olarak  
kullanılan sempato-  
mimetik bir ilactir)**

Açıklanmamıştır.

Hayvan deneyleri kokainin, guanetidin'in Klinik vak'a ya da etkileşme ola-  
dietilpropilonun guanetidin'in antihipertan-  
sif etkisini antagonize ettiğini göster-  
miştir. İnsan ile çalışmalar gerekmektedir.  
dır.

**DOKSEPIN  
(Sinequan)**

Doksepin guanetidin ad-  
renajik nöronlardan alını-  
mini önüyor olabilir.

Yapılan ön çalışmalar 300 mg/gün Özellikle yüksek dozda doksepin kulla-  
doksepinin, guanetidin'in antihipertansif nan hastalarda hipertansiyon olasılığı  
etkisini antagonize ettiğini, ancak bu unutulmamalıdır.  
dozdaki antagonizmanın bile TSA ların-  
kinden daha az olduğunu göstermiştir.  
Guanetidin kullanan hastalara TSA lar ye-  
rine Doksepin verilebilir.

**ANTIHIPERTANSİF İLAÇ**      **ETKİLEŞTİĞİ İLAÇLAR**      **ETKİLEŞME MEKANİZMASI**      **KLİNİK ÖNEM**      **ALINACAK ÖNLEMLER**

<p><b>EFEDRİN</b> (Bu sempatometik maddenin başlıca en-dikasyonları bronko-s-pazm ve Adam-Stokes sendromudur. Nasal dekonjestan ve mid-riatik olarak da kul-lanılır.)</p>	<p>Etki mekanizması büyük bir olasılıkla amiletaminler gibidir.</p>	<p>Birkaç hipotansif hastada efedrin ve guanetidin etkileşimi gözlenmiştir. Ancak bu etkileşim amfetaminlerle olan kadar şiddetli değilse de hipertansiyonun kontrolunu engelleyecek nitelikte-dir.</p>	<p>Eğer guanetidin alan hastaya Efedrin de vermek gerekiyorsa antihipertansif et-kinin altında olması gerekir. ayrıca ya verilen Guanetidin'in dozunu arttırmak ya da ilave antihipertansifler (Tiazid di-üretikler gibi) verilmelidir.</p>
<p><b>HALOPERİDOL (Hal-dol)</b> [Antipsikotik bir ila-çtır.]</p>	<p>Açıklanmamıştır.</p>	<p>Haloperidol Guanetidin'in etkisini Fe-notiyazinlerin etkisine benzer biçimde tersine çevirir. Ancak klinik rapor yok-tur.</p>	<p>Bu etkileşim hakkında daha ayrıntılı bil-gi edinilinceye kadar Guanetidin alan hastalara Haloperidol tedavisi yapılacak sa dikkatli olmak gerekir.</p>
<p><b>HİDROKSİAMFETA-MİN</b> (Paredrine)</p>	<p>Açıklanmamıştır.</p>	<p>Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda hidroksiamfetaminin Guanetidin etkisini antagonize ettiği gösterilmiştir. İnsanda etkileşim incelenmemiştir.</p>	<p>Klinik veri noksanlığı varsa da etkileşim olabileceği unutulmamalıdır.</p>
<p><b>LEVARTERENOL</b> (Norepinefrin)</p>	<p>Guanetidin tedavisindeki NA cevap artar, çünkü NA in adrenerjik reseptöre du-yarlığı artar ve reseptör-lerde NA alımını inhibe eder.</p>	<p>NA in Guanetidin olan hastalarda artan pressör etkisi ile ilgili pek çok yayın vardır. Ayrıca kardiyak aritmilerin art-tığı da belirtilmiştir.</p>	<p>Guanetidin alan hastalara NA verirken çok dikkatli olmak ve çok küçük dozlar-da vermek gerekir.</p>
<p><b>LEVADOPA</b> (L - Dopa)</p>	<p>Açıklanmamıştır.</p>	<p>Klinik vaka raporları yetersizdir. İki has-tada Guanetidin'in hipotansif etkisinin arttığı bildirilmiştir.</p>	<p>Hiptansif etki artabileceğinden iki ila-tada kullanılması gereken durumlarda dikkatli olmak gerekir.</p>
<p><b>I Parkinson hastalığı-nun tedavisinde kul-lanılan en etkin ila-çlardan birisidir.]</b></p>			

**ANTIHIPERTANSİF  
İLAÇ**

**ETKİLEŞTİĞİ  
İLAÇLAR**

**ETKİLEŞME MEKANİZMASI**

**KLİNİK ÖNEM**

**ALINACAK ÖNLEMLER**

**MEFENTERMİN**

(Wyamin)

[Belirli hipotansif du-  
rumlarda kullanılan  
pressor etkili bir sem-  
patomimetiktir.

Açıklanmamıştır.

Guanetidin'in antihipertansif etkisini an-  
tagonide ettiği hayvan deneyleri ile gös-  
terilmiştir.

**METOTRİMEPRAZİN**

(Levoprome)

Metotrimeprazin'in önem-  
li yan etkişel orkostatik hipo-  
tansiyondur. Guanetidin ile  
birlikte bu etki artabilir.

Vaka bildirilmemiştir.

Guanetidin alan hastalarda Metotrimep-  
razin kullanılmamalıdır.

**METİLFENİDAT**

(Ritalin)

Guanetidin'in oluşturduğu  
adrenerjik nöron blokajını  
antagonize eder.

Guanetidin'in antihipertansif etkisini in-  
hisyon, Amfetaminler kadar değildir. An-  
cak yine de hipertansiyonun denetim  
altında tutulmasını önleyecek niteliktedir.  
Guanetidin ve Metilfenidat alan bir has-  
tada ventriküler taşikardi görülmüştür.

Hem hipertansiyon denetiminin kalkma-  
sı hem de ventriküler taşikardi olasılığı  
nedeniyle Guanetidin alan hastalarda  
Metilfenidat kullanılmamalıdır.

**MAO İnhibitörleri**

[İlk kez 1950 lerin  
sonunda depresyon  
tedavisi için kliniğe  
sokulan bu ilaçlar,  
noradrenalinin oksida-  
tif deaminasyonunu  
inhibe etmelerine kar-  
şın paradoksal olarak  
hipotansiyona neden  
olurlar. Ancak hiper-  
tansiyon tedavisinde  
völleri çok önemsiz-  
dir.]

MAO İnhibitörleri, Guaneti-  
dinin oluşturduğu kateko-  
lamin deplesyonunu önleye-  
rek antagonize ederler.

Bir ön çalışmada 1 - 5 hastada Niala-  
mid (Niamid)'in Guanetidin hipotansif  
etkisini ranverse edildiği bildirilmiştir.  
Bu etkiye tersine çevirme amferamin-  
lerdeki kadar belirgin değildir.

MAO inhibitörleri alan hastalara Guaneti-  
din de verilecek ise dikkatle gözlem  
altında tutulmalıdır.

**ANTIHIPERTANSİF  
İLAÇ**

**ETKİLEŞTİĞİ  
İLAÇLAR**

**ETKİLEŞME MEKANİZMASI**

**KLİNİK ÖNEM**

**ALINACAK ÖNLEMLER**

**FENOTIAZİNLER**

Klorpromazin (Thorazin) Guanetidin verilen hastalara Klorpromazin de uygulandığında hipertansiyonla Guanetidin adrenerejik nöronlarda kötüleşme olan vakalar bildirilmiştir. Ancak bu hastalara verilen Klorpromazin dozları 100 mg/gün dür ve daha düşük dozlarının aynı etkileşimi yapmaktadır. Guanetidin ile bu etkileşim hemen görülmemiş, bir kaç gün sonra ortaya çıkmıştır.

Fenotiazin verilecek hastaların izlenmesi gerekir ve Guanetidin ile antagonizma görüldüğü anda ya Guanetidin dozu artırılmalı ya da başka bir antihipertansif ilaç daha verilmelidir. Bu arada Fenotiazinlerin intrinsik hipotansif etkilerinden dolayı Guanetidin dışındaki antihipertansiflerle etkileşmeye bileceği de unutulmamalıdır.

**FENİLEFRİN**

(Neo - Synephrine

[Postsineptik alfa reseptörlerin güçlü bir uyarıcısı olan bu semptomünetik ajan kalpteki beta reseptör üzerinde de bir miktar etkiye sahiptir. Nazal dekonjestandır. Ayrıca hipotansif durumlarda pressör etkisi nedeniyle kullanılır.]

Fenilefrinde neradrenalin gibi direkt etkili sempotomünetik ve Guanetidin alan hastalarda Fenilefrin göz damlası verilince pupiller cevaplamaları verilecekse çok dikkatli olmak gerekir.

Guanetidin alan hastalara Fenilefrin göz damlası verilince pupiller cevaplamaları verilecekse çok dikkatli olmak gerekir.



ANTIHIPERTANSİF İLAÇ	ETKİLEŞTİĞİ İLAÇLAR	ETKİLEŞME MEKANİZMASI	KLINİK ÖNEM	ALINACAK ÖNLEMLER
TİOTIKSEN (Navane) [Antipsikotik bir ilaçtır]		Açıklanmamıştır.	Tiotiksen (Navane) fenotiazinlere benzer biçimde Guanetidine alınan cevapları antagonize edebilir. Ancak bu konuda klinik vaka raporu yoktur.	Guanetidin alan hastaya Tiotiksen verilecekse dikkatli olunmalıdır.
METİL DOPA	AMFETAMİNLER	Amfetaminler Noradrenalinli etki bölgesine iterek indirek etkiler ve sempatik aktivite artar antihipertansif etki azalır.	Bu etkileşim olasılığı tamamen, teorik bilgilerle dayanarak bildirilmiştir. Ancak insanda görüleceği kesindir.	Metildopa alan hastalara Amfetamin vermek gerekirse çok dikkatli olmak gerekir.
TRISIKLIK ANTİDEPRESANLAR		Açıklanmamıştır.	Metil dopa tedavisinde olan ve amitriprilin verilince durumu kötüleşen sadece 1 hastaya ait klinik rapor mevcuttur. Ancak Imipramin (Tofranil) ile yapılan hayvan çalışmalarında metil dopanın hipotansif etkisini bloke ettiği bildirilmiştir. Bir başka çalışmada ise 75 mg/gün Desipramin'in metildopanın hipotansif etkisini antagonize etmediği 3 hastada gösterilmiştir.	İki ilacın birlikte kullanılması gereken durumlarda, her ne kadar tüm hastalarda olmasada, etkileşim olasılığı unutulmamalı, biraz dikkatli olmalıdır.
BARBITURATLAR		Açıklanmamıştır.	Kaldor ve arkadaşları Fenobarbital'in Metil dopa kan düzeylerini düşürebileceğini bildirmişlerse de Kristenson ve arkadaşları daha duyarlı tayin yöntemleri kullandıkları halde böyle bir azalma görmediklerini bildirmişlerdir.	Önlem almak gereksizdir.

ANTİHIPERTANSİF  
İLAC

ETKİLEŞTİĞİ  
İLAÇLAR

ETKİLEŞME MEKANİZMASI

KLİNİK ÖNEM

ALINACAK ÖNLEMLER

EFEDRİN

α - metil - noradrenalinin yalancı nörotransamitler gibi davranması nedeniyle metil dopa salınmaya hazır noradrenalin miktarını azaltır. Efedrinin senpatomimetik etkisinin büyük bir kısmı noradrenalin safınmasıyla sonlanan indirekt etkisinden kaynaklanır. Dolaşımıyla metil dopa alan hastalarda efedrin etkisi azalır.

Klinikte gözde böyle bir etkileşim bildirilmemiştir. Metil dopa efedrinin oluşturduğu mi/driazi azaltmıştır. Metil dopanın sistemik uygulanan efedrine etkiyebileceği düşünülebilir.

LEVARTERENOL  
(Noradrenalin)

Açıklanamamıştır.

Metil dopa alan hastalarda noradrenalinin pressör etkisi artabilir. Sadece 1 hastaya ait klinik rapor varsa da gerçeğe ulaşma olasılığı yüksek bir etkileşme-  
dir.

Metil dopa alan hastalara noradrenalin uygulanacaksa küçük dozlardan başlanarak dikkatlice uygulama yapılmalıdır.

LEVODOPA  
(L - Dopa)

Metil dopanın, L - Dopa'nın terapötik etkisine inhibisyonunun mekanizması açıklanamamıştır. Metil dopa'nın Parkinsonizm'i hem yarattığı hem de tedavi ettiği bildirilmiştir. Büyük bir olasılıkla metil dopa dopamini yalancı nörotransmitterler ile yerinden oynatmakta böylece de levadopanin etkisini antagoneze etmektedir.

Her ne kadar metil dopanın levodopa'ya antagonize ettiğine dair pek çok rapor varsa da; bazı araştırmacılar bu karışımı özellikle, özellikle Levodopa'ya iyi cevap alamadıkları hastalarda kullanmışlardır. Hastaların, dozların ve diğer faktörlerin farklılığı tedavide kombinasyon açısından önemli rol oynar. Ancak metil dopa ve Levodopa'nın hipotansif etki artmasında neden olduğu akıldan çıkarılmama-  
lıdır.

Her ne kadar iki ilacın bir arada kullanılması tehlikeli değilse de, kombinasyonun bazı hastalarda ters etki yapabileceği unutulmamalıdır.



ANTIHIPERTANSİF  
İLAÇ

ETKİLEŞME MEKANİZMASI

KLİNİK ÖNEM

ALINACAK ÖNLEMLER

EFEDRİN	Reserpin adrenerjik nöronlarda noradrenalin tüketir. Dolayısıyla reserpin alan hastada efedrinin pek etki göstermemesi gerekir.	Efedrinin midriyatik etkisini azalttığı ilki ilacı bir arada alan hastada dikkatli bildirilmiştir. Ancak yeterli klinik yeri olmak gerekir.	
LEVODOPA (L - Dopa)	Açıklanmamıştır. Reserpinin Parkinsonizmi yaptığı bildirilmiştir. (Beyin dopaminini tüketerek)	Klinik yeri yoktur Teorik bilgilerle etkileşim olabileceği söylenebilir.	Dikkatli olmak gerekir.
LSD	Açıklanmamıştır	Klinik yeri yoktur. LSD'nin semptomlarını arttırdığı söylenmektedir.	İkisi bir arada kullanılmamalıdır.
METOTRİMEPRAZİN (Levoprome)	Ortostatik hipotansiyon ve tansiyon düşmesi, levoprome alan hastalarda görülür. Reserpinle bu etkilerin artması gerekir.	Anajezik olan levoprome reserpin verilen hastada etkileşim yapabilir.	Antihipertansif alan hastalara metotrimegrazin verilmemelidir.
MAOI	MAOI'leri noradrenalin depolarında birikime neden olur. Reserpinde NA tüketiminden adrenerjik reserpinde NA miktarı fazlalata-	MAOI alan hastaya reserpin verildiğinde ekstitasyon ve hipektansiyon olduğu bildirilmiştir. Teorik olarak reserpin verildikten birkaç gün sonra MAOI verilirse bu etkileşimin görülmesi gerekir. Ancak klinik yeri yoktur.	İkisi bir arada verilmemesi gerekir. Her iki ilacın etkisinin birkaç gün sürdüğünü de ayrıca unutulmamalıdır.



**Tablo 2 : Antihipertansif İlaçların Türkiye'deki Preparatları.**

Antihipertansif İlaç	Preparat	Doz
Betanidin	Türkiye'de preparatı yok	—
Debrisokin	Declinax, tablet	20 mg
Diazoksid	Türkiye'de preparatı yok	—
Guanetidin	Ismelin, tablet	10 mg
Metil dopa	Alfamet, tablet	250 mg
Rezerpin	Serpasil, tablet ampul	0.25 mg 1 mg/cc
	Adelphan (+Nepresol), tablet	0.1 mg
	Adelphan - Esidrex, tablet	0.1 mg
	(+Nepresol + Hidroklortiazid)	

**Tablo 3 : Antihipertansifler İle Tedavide Etkileşme Gösteren İlaçların Türkiye'deki Preparatları.**

Farmakolojik Grup	Jenerik Ad	Preparasyon	Doz
Trisiklik Antidepresanlar	Imipramin	Tofranil, draje	10 mg, 25 mg
	Amitriptilin	Laroxyl, draje	10 mg, 25 mg
		ampul	50 mg
		Triptilin, tablet	10 mg, 25 mg
		Libroksil, kapsül	12 mg
		(+Klordiazepoksid)	
	Klomipramin	Anafranil, draje	25 mg
	Dezipramin	Norpramin, tablet	25 mg
	Dibenzepin	Noveril, draje	40 mg, 80 mg
		ampul	40 mg
	Doksepin	Doksapan, kapsül	10 mg, 25 mg
		Dolat, kapsül	10 mg, 25 mg, 50 mg
Opipramol	Sinequan, kapsül	10 mg, 25 mg	
	Insidon, draje	50 mg	

---

**Sempatomimetikler**

a. Direkt etkililer	Norepinefrin	Noralin, ampul	0,5 mg
	Fenilefrin	Fenilefrin, damla	% 10
b. Karma etkililer	Dietilpropion	Anora, tablet	25 mg
	Metilfenidat	İstimil, tablet	10 mg
	Efedrin	Efedrin, tablet	50 mg
		Ephedrin, tablet	50 mg
	Ephedrine, tablet	50 mg	
	Ephetonin, şurup		
c. Noradrenalin uptake inhibitörü	Kokain	Türkiye'de yok.	—
		pomat	

---

**Antiparkinsoniyen**

Levodopa	Larodopa, tablet	500 mg
	Dopason, kapsül	500 mg
	tablet	
Eldopa, kapsül	250 mg, 500 mg	

---

**MAO Inhibitörleri** Izokarbaksazid

Marplan, tablet	10 mg	
Nialamid	Niamid tablet	100 mg
Fenelzin	Nardil, tablet	

---

**Fenotiyazinler**

(Anksiyolitik)	Klorpromazin	Largactil, ampul	25 mg
		tablet	
	Promazin	Sparine, draje	25 mg, 50 mg
		flakon	25 mg/ml.
Barbituratlar	Triflupromazin	Flumazin, kapsül	10 mg
		ampul	10 mg/ml
	Fenobarbital	Luminal, tablet	100 mg
		ampul	10 mg
		Luminaletten, tablet	15 mg
		Phenobarbital tablet	100 mg
Phenobarbitalum, tablet	100 mg		
Pentobarbital	Nembutal kapsül	100 mg	
		ampul	50 mg/cc

---

**Tiazidler**

(Diüretik)	Klorotiazid	Tiaril, tablet	500 mg
	Hidroklorotiazid	Adelphan - Esidrex, tablet (+Rezerpin+Dihidrazinoftalazin)	10 mg
		Supres, tablet (+Rezerpin)	25 mg
	Hidroflumetiazid	Bristap R/P, tablet (+Rezerpin+Protoveratrin A)	50 mg
	Bendroflumetiazid	Naturetin - K (+KCL)	5 mg
		Rautrax - N, draje (÷Rauddiksin + KCL)	50 mg
	Metil klotiazid	Enduronyl Forte, tablet (+Dezerpidin)	5 mg
	Politiazid	Renese, tablet	1 mg
		Renese - R, tablet (+Rezerpin)	1 mg
	Siklotiazid	Litansin (C), tablet	1 mg

Digital glikozitleri (Kardiyotonik)	Asetil digoksin	Cedigocun, tablet	0.25 mg
		Lanatillin, tablet (ampul)	0.2 mg
			0.1 mg/ral
	Lanatozid C	Cedilanid, draje damla	0.25 mg 1 mg/ml
		Celosand, ampul damla	0.4 mg 1 mg/ml
	Deslanozid	Cedilanid, ampul	0.2 mg/cc
	Digitoksin	Digitoxin, tablet	0.1 mg
		Digimerck, tablet	0.1 mg
		Digitaline - Nativelle, tablet solusyon	0.1 mg 1/1000
	Digoksin	Natigoxine, tablet (solusyon)	0.25 mg
		Digoxin tablet	0.25 mg
	Ouabain	Ouabaine - Arnaud, ampul	0.25 mg
		Carena - Duabaine, ampul (+9 - Strofantozid)	0.25 mg

Halusunojen	LSD	Türkiye'de yok.	—
Nöroleptik	Haloperidol	Haldol, ampul damla tablet	5 mg/ml 2 mg/ml 2 mg, 5 mg

## KAYNAKLAR :

- 1 — Bowman, W.C., Rand, M.J.  
Text Book of Pharmacology,  
Black Well Sci., 1980
- 2 — Gilman, A.G., Goodman, L.S.,  
Gilman, A.  
Goodman and Gilman's The  
Pharmacological Basis of The-  
rapeutics MacMillan Publis-  
hing CO., Inc., New York 6<sup>th</sup>  
Ed., 1980.
- 3 — Hansten, P.D.  
Antihypertensive Drug Inte-  
ractions  
Lea and Febiger. Philadelphia,  
Syf. 70 - 85, 1975
- 4 — Tsiokonas, V.  
Türkiye Beşeri İlaçlar Kıla-  
vuzu  
İnkılap ve Aka Kit. Ev. Koll.  
Şti. - İstanbul, 1979.



**ODAMIZIN OLAĞAN GENEL  
KURULU YAPILDI**

Ankara Eczacı Odası Olağan Genel Kurul Toplantısı 24 Eylül 1982 tarihinde saat 15.00'de yapıldı. Odamızın ilgili organlarına yapılan seçimler sonunda aşağıdaki meslekdaşlarımız oda kurullarında görev aldılar.

**Yönetim Kurulu**

Nermin Usal  
Sabahattin Cengil  
Asude Aykaç  
İlker Aksüyek  
Sema Akkaş  
Ertan Onursal  
Fügen Ertuğrul

**Onur Kurulu**

Turgut Özden  
Muzaffer Künar  
Mehmet Güney  
Akın Çubukçu  
Selçuk Erkunt

**Denetleme Kurulu**

Attila Uzgören  
Atıla Serimer  
Nihat Yalçinkaya

**Büyük Kongre Delegeleri**

Mehmet Güney  
Vecihi Mutlu  
Ertan Onursal  
Attila Uzgören  
Atıla Ertürk  
Sabahattin Cengil  
Haluk Tarım

Yönetim Kurulu üyeleri yaptıkları ilk toplantıda görev bölümünü şu şekilde yapmıştır.

Başkan : Nermin Usal, II. Başkan Sema Akkaş, Genel Sekreter Sabahattin Cengil, Sayman Asude Aykaç.

**YÖNETİM KURULUMUZ İLAÇ  
VE ECZACILIK GENEL MÜDÜRÜ  
İLE GÖRÜŞTÜ**

İlaç fiyatlarına yapılan son zamlar üzerine, Ankara Eczacı Odası Yönetim Kurulu adına bir heyet, zamlar sonrası eczane sahibi meslekdaşlarımızın karşılaşacakları sorunları, S.S.Y.B. İlaç ve Eczacılık Genel Müdürü Ecz. Okan Atay'a ilettiler.

**GÖZLÜKÇÜLÜK KURSU  
ANKARA'DA AÇILDI**

Ekim ayı başında Ankara Hastanesi'nde gözlükçülük kursu açıldı. 4 ay süreli olan fenni gözlükçülük kursu için, başvuruda bulunan adaylardan 136 kişi kursa çağırıldı.

Gözlükçülük kursunun Ankara'da daha sık düzenlenmesi için Yönetim Kurulumuz gerekli girişimlerde bulundu.

## **BAĞ - KUR'UN 10. KURULUŞ YILDÖNÜMÜ KUTLANDI**

Bağ - Kur'un kuruluşunun 10. yılı nedeniyle toplantı ve törenler düzenlendi. Bu arada odamız üyesi bulunan Sayın Ecz. Arif Tamaç, Sayın Ecz. Hikmet Orun ve Sayın Ecz. Aydın Bensen'in Bağ - Kur 1. Genel Kuruluna katılması nedeniyle Sosyal Güvenlik Bakanlığı tarafından hazırlanan teşekkür belgeleri odamıza gönderildi. Odamızca düzenlenecek bir törenle meslektaşlarımıza belgeleri verilecek.

### **1. FARMASÖTİK TEKNOLOJİ SİMPOZYUMU YAPILDI**

H.Ü. Eczacılık Fakültesi tarafından 6 Ekim 1982 günü, H.Ü. (R) Salonu'nda «Yeni İlaç Dağıtım Sistemleri Teknolojisi ve Biyoyararlanımlarındaki Gelişmeler» konulu 1. Farmasötik Teknoloji Simpozyumu düzenlendi.

Başkanlığını Prof. Dr. A. Atilla Hıncal'ın yaptığı simpozyum'da, «Lipozomlar ve Uygulaması» konusunda Doç. Dr. Ayla Gürsoy, «Lipozomlar» Prof. Dr. François Puisieux, «Üçgen Faz Diyagramları Yardımı ile Sabit Yağların Çözünürleştirilmesi» Prof. Dr. Monique Seiller, «Mikroküreler» Doç. Dr. Süheyla Kaş, «Nanopartiküller» Prof. Dr. A. Atilla Hıncal, «Sürekli Etki Sağlayan İlaç Şekillerinden Faydalanmada Gastro İntestinal Şartların Etkisi» Prof. Dr. Enver İzgü, Sürekli Etkili Preparatların Salım Kinetiklerine Bir Bakış» Doç. Dr. İlbeyi Ağabeyoğlu, «Tabletler Üzerin-

de İncelemeler» Prof. Dr. Günsel Alpmen, «Biyoyararlanımı Etkileyen Galenik Faktörler» Prof. Dr. Dominique Duchene tarafından bildiriler sunuldu.

### **BAMBİNO EMZİKLERİN SATIŞI YASAKLANDI**

S.S.Y.B. Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü'nün 16 Ağustos 1982 günlü emirleri gereğince Bambino marka biberon emziklerinin sağlığa uygun olmadıkları saptandığından ilimiz dahilinde satışları yasaklandı. Sağlık ve Sosyal Yardım Müdürlüğü tarafından çıkarılan emirle, Bambino emziklerinin Belediye Zabıtalari tarafından kontrol edilerek yediemin olarak muhafaza edilmeleri eczanelere bildirildi.

Konu ile ilgili olarak Yönetim Kurulumuz Sağlık Müdürü ile görüşme yaparak, Belediye Zabıtalari tarafından bu tür bir uygulama yapılmasının doğru olmayacağı bildirildi. Sağlık Müdürü Sayın Tülay Doğan da Belediye Zabıtalari tarafından eczanelerin kontrol edilmesinin durdurulacağını bildirdi.

### **T.E.B. MERKEZ HEYETİ TARAFINDAN HAZIRLANAN KİMLİK KARTLARI VERİLİYOR**

T.E.B. Merkez Heyeti'nce hazırlanan kimlik kartlarının verilmeye başlandığı odamıza bildirildi. Merkez Heyeti'nden odamıza gönderilen genelgeye göre bu karta sahip olan meslektaşlarımıza birlik olarak anlaşma yapılan bazı otel, restaurant ve seyahat acentalarının taksit ve indirim yapacakları bildiriliyor. Ayrıca kimlik kartı almak

için gerekli bilgilerin eczacı odasına veya noterden tasdikli olması, 4 adet vesikalık fotoğraf ve 1250 TL. ücret isteniyor.

Bu kimlik kartından almak isteyen üyelerimiz geniş bilgi için odamıza başvurabilirler.

—oOo—

## **BOZUK İLAÇLARLA İLGİLİ S.S.Y.B.'NİN GENELGELERİ**

**T.C.**

### **SAGLIK VE SOSYAL YARDIM BAKANLIĞI İLAÇ VE ECZACILIK GENEL MÜDÜRLÜĞÜ**

**KONU : Satıştan menedilen Müstahzarlar Hk.**

**6.10.1982**

Aşağıda isimleri, ruhsat tarih ve numaraları ile seri numaraları yazılı bulunan ilaçların piyasa kontrolü amacıyla yaptırılan inceleme ve analizleri sonucunda, formülüne farmasi tekniğine veya Türk Farmakopesine uygun olarak imal edilmedikleri tesbit edilmiştir.

Bu sebeple ilinizde mevcut hastane, ecza deposu, eczane, ecza dolafları vesair bütün sağlık müesseselerindeki mevcutları tesbit edilerek yalnız bildirilen bu serilerin satış ve kullanılmaktan menedilmelerinin ve yapımcıları hakkında yapılacak olan kanuni işlemin neticesine kadar mühür altında muhafaza edilmelerinin sağlanmasını rica ederim.

**Doç. Dr. Feridun GÖKIRMAK**  
Müsteşar

## **BAKAN ADINA**

1 — İstanbul'da İ.E. Kimya Evi Tic. A.Ş. adına 28.10.1968 tarih ve 94/91 sayı ile ruhsatlı ve aynı laboratuvarında imal edilen (VİTABİOL ŞURUP) Seri No : 1.6.1929 (Son kullanma tarihi : 6.6.1983) (Şişe muhtevası iki tabakaya ayrılarak homojenitesini kaybettiğinden),

2 — İstanbul'da Hayrünisa Kutkan ve Mahçure Saliha Mufide Yatman adına 15.12.1965 tarih ve 78/78 sayı ile ruhsatlı Keskin Lab. imal edilen (DYSPEPTOL ELİKSİR) Seri No : Seri numarasız ve seri numarası kazanmış (Numunede pepsin aktivitesi görülmediğinden),

3 — İstanbul'da Ecz. Bahattin Dilmen adına 25.3.1953 tarih ve 29/66 sayı ile ruhsatlı ve Dilmen Lab. imal edilen (GENTİSATE DRAJE) Seri No. 1-80 (Terkibindeki Gentsiate de Soude miktarı %50 eksik olduğundan),

4 — İstanbul'da İ.E. Kimya Evi T.A.Ş. adına 6.8.1982 tarih ve 131/35 sayı ile ruhsatlı ve aynı Lab. imal edilen (PENİCİLLİN G POTASYUM 1.000.000 İ.Ü.) Seri No : 2A 500 6 (imal tarihi : Ocak - 1982 son kullanma tarihi : Ocak - 1985) 2A 5007 (İmal tarihi : 1-1982 son kullanma tarihi : 1-1985) (Numunenin eriticisinde ve milipor filtreden geçirilmiş distile su ile sulandırılmış flakondaki solusyonlarda partiküller ve pamuk lifi görünümünde yabancı cisim olduğundan),

5 — İstanbul'da Dilpa İlaç Sanayi ve Pazarlama A.Ş. adına 20.11.

1980 tarih ve 129/89 sayı ile ruhsatlı (EPARGRİSEOVİT AMPUL) Seri No : 23 FHL (Terkibindeki Vitamin C miktarı %11 eksik, renksiz olması gereken ampullerdeki çözelti, sarı renkli olduğundan),

6 — İstanbul'da En İlaçları Laboratuvarı adına 30.3.1979 tarih, 123/2 sayı ile ruhsatlı (RİCİPAN EMÜLSİYON) Seri No : 106014 (Terkibindeki hint yağı %25 eksik olduğundan ve numune homojen olmadığından),

7 — İstanbul'da Dr. Bülent Artuner ve Dr. Cemal Öner adına 17.1.1953 tarih ve 28/90 sayı ile ruhsatlı olup, İstanbul'da Liba Lab. üretilen (COLLYRE - ZİNG DAMLA) Seri No : 35002 (İmal tarihi Ekim 1980) (Şişe muhteviyatı ortalama %40 eksik olduğundan, preparatta bol miktarda partikül bulunduğundan, PH düşük olduğundan) :

8 — İzmir'de Anka İlaçları Kimya San. adına 28.10.1968 tarih ve 94/98 sayı ile ruhsatlı (ROTESİN TABLET) Seri No : 9-M-03 (Terkibindeki Bizmut subkarbonat %72, Total magnezyum Oksit %43, Sodyum bikarbonat %63 eksik olduğundan ve papaverin HCl teşhis edilemediğinden),

9 — İzmir'de Anka İlaç San. adına 7.10.1972 tarih ve 111/65 sayı ile ruhsatlı (ANKALJİN FORTE AMPUL) Seri No : OE-29 (Terkibindeki metamizol %60 eksik olduğundan, Lidocaine HCl bulunamadığından, ampullerde yabancı cisimler bulunduğundan),

10 — İstanbul'da İlsan İlaç Sanayi adına, 8.12.1970 tarih, 106/51 sayı ile ruhsatı ve aynı laboratuvarında üretilen (VENAROİD P4 mg. DRAJE) Seri No : IN-36-3 (Terkibinde bulunmadığı halde %7,1 NaCl bulunduğundan),

11 — Konya'da Ecz. Nejat Zeyneloğlu adına 27.9.1972 tarih ve 111/36 sayı ile ruhsatlı olup, İstanbul'da Keskin Lab.da üretilen (ROMANKA AMPUL) Seri No : 1-B-18 ve O-K-07 (Metamizol %60 ve %63; Vit. B1 %90 ve %94; Vit. B6 %67 ve %67; B12 %58 ve %52 bulunduğundan ve metamizollü ampullerde yabancı cisimler olduğundan),

22.9.1982

1 — İzmir'de Anka İlaçları Kimya Sanayi ve Ticaret A.Ş. adına 21.11.1968 tarih ve 95/69 sayı ile ruhsatlı ve aynı laboratuvarında imal edilen (BETAPAN AMPUL) Seri No : 9-E-04 (Terkibinde Vit B6 tesbit edilememiş; Vit B1 %94 eksik bulunmuş, oyanocobalamin yerine Hyroxcobalamin bulunmuş, ampullere bildirilen hacimden eksik ve fazla ilaç doldurulmuş olduğundan),

2 — İstanbul'da Hiracuhi Şivacıyan adına 18.1.1979 tarih ve 127/45 sayı ile ruhsat ve Sano Laboratuvarında imal edilen (SUPOLAKSİN «B» SUPPAZİTUVAR) Seri No : 822 (Terkibi ambalaj formülüne uygun bulunmadığından),

3 — İstanbul'da Sarper Laboratuvarında Kodekse göre imal edi-



len (ADRENALİN 1/4 mg AMPUL) Seri No : 130-582 (Ampullerde bol miktarda yabancı cisim görüldüğünden, solüsyon PH'sı T.F. 1974'e uygun bulunmadığından),

4 — İstanbul'da Dr. F. Frik İlaç Sanayi ve T.A.Ş. adına 11.11.1970 tarih ve 106/6 sayı ile ruhsatlı Dinçel Laboratuvarında imal edilen (EPİDOSİN AMPUL) Seri No : 820 1021 (Ampullerde bol miktarda, solüsyonda yüzen cam, elyaf gibi yabancı partüküller görüldüğünden),

5 — İstanbul'da Deva Holding A.Ş. İlaç Sanayii adına 14.4.1961 tarih ve 57/25 sayı ile ruhsatlı ve aynı laboratuvarında imal edilen (Dİ-FİLİN AMPUL 3 cc. X6 AMPUL) Seri No : 154. K.O. ve 152. E. 2 (Ampullerde yabancı cisim görüldüğünden)

6 — İstanbul'da Haver İlaç Sanayii A.Ş.'nin kodekse göre imal ettiği (ATROPİN SULFAT 1/2 mg. AMPUL) Seri No : 82.406 Çözeltide yabancı cisim bulunduğundan)

7 — İstanbul'da Haver İlaç Sanayii A.Ş.'nin kodekse göre imâl ettiği (ATROPİN SÜLFAT 1/4 mg. AMPUL) Seri No : 82.397 (Çözeltide yabancı cisim bulunduğundan)

8 — İstanbul'da Kırkor Mıgırçıyan adına 30/11/1954 tarih ve 36/86 sayı ile ruhsatlı ve Sano Laboratuvarında imal edilen (HEPA-KÜRİN GRANÜLE) Seri No : 811 (Terkibindeki Magneesium Sulfate anhydr %36,7 eksik bulunduğundan),

9 — İstanbul'da Ahmet Oray Ceyhan Çelikoğlu adına 2.7.1962 tarih ve 64/24 sayı ile ruhsatlı ve Keskin Laboratuvarı Sanayi ve Ltd. Şti. de imal edilen (KOLİYON TABLET) Seri No : 82-C 10, 82-B04; 80-K03; 80-K01; 80-K02 (Terkibindeki Codein, Dionin, Terpine Hydrate ve Thiocol eser miktarda bile tesbit edilemediğinden, formülünde olmadığı halde beher tablette 15 mg. Luminal tesbit edildiğinden), 82-C10 ve 82-B: 4 seri numaralarında ayrıca etiket formülüne nazaran tiocol %75 eksik bulunduğundan).

10 — Adana'da Günşa Güney İlaç Sanayi Anonim Şirketi adına 16.3.1972 tarih ve 109/67 sayı ile ruhsatlı ve aynı laboratuvarında üretilen (FUNGECYL POMAD) Seri No : 1001 (Nümunede partikül bulunup, homojen olmadığından).

Aslı gibidir.

24.8.1982

1 — İstanbul'da I.E. Kimya Evi adına 29.8.1969 tarih ve 101/40 sayı ile ruhsatlı (ONADRON GÖZ MERHEMİ 3,5 g.) Seri no. 1H8009 (İmal tarihi : 8.19.....) Son kullanma tarihi 8/1982) (Preparat steril bulunmadığından)

2 — İstanbul'da Ciba Geigy İlaç sanayi adına 2.1.1973 tarih, 114/8..... sayı ile ruhsatlı (OTRİ-VİNE DAMLA) Seri No. 0202285 (içinde yabancı cisimler bulunduğundan),

3 — İstanbul'da Doğu İlaç Fabrikası adına 28.10.1965 tarih ve 78

sayı ile ruhsatlı (DEKSAMİSİN GÖZ-KULAK DAMLASI) Seri No. 5C (İmal tarihi : 10/1.....) son kullanma tarihi 10/1982 Preparat steril bulunmadığından); Seri no. 2A İmal tarihi 1/1981 - Son kullanma tarihi 1/1982) (içinde yabancı cisimler olduğundan)

8.7.1982

1 — İstanbul'da Ecz. Yavuz Orhon adına 15.6.1964 tarih ve 73/2 sayı ile ruhsatlı ve aynı ilde Yavuz Laboratuvarında imal edilen (KOLUDİN ŞURUP 120 cc.) Seri No : 80-25 (içinde mantar ürettiğinden),

2 — İstanbul'da İlfar İleri Kimya Sanayi ve Ticaret A.Ş. Laboratuvarında ruhsatsız olarak imal edilen (SULFAGUANİDİN TABLET) Seri No : 81F12 (İmal tarihi - Yok) (Terkibindeki Sulfaguanidin etiket formülüne nazaran %66.3 eksik bulunduğundan),

3 — İstanbul'da En İlaçları Kollektif Şti. adına 18.11.1981 tarih ve 131/1 sayı ile ruhsatlı ve aynı laboratuvarında imal edilen (BEBECO ŞURUP) Seri No : 203004 (Terkibindeki Dibunat Sodium bulunmadığından),

4 — Gaziantep'de Anadolu İlaç ve Hammaddeleri Sanayi A.Ş. adına 24.3.1970 tarih ve 104/35 sayı ile ruhsatlı ve İstanbul'da İlfar İleri Kimya Sanayi ve T.A.Ş. Laboratuvarında imal edilen (KORTAR-N POMAT) Seri No : 20-K (İmal Tarihi : 20.8.1981 son kullanma tarihi : 20.8.1983); 30-H (imal tarihi : 30.6.1981 - Son kullanma tarihi : 30.6.1983); 15-L (imal tarihi : 15.9.1981 - Son kullanma tarihi : 15.9.

1983); 25-İ (imal tarihi : 25.7.1981 Son kullanma tarihi : 25.7.1983); 16-J (imal tarihi : 16.7.1981 - Son kullanma tarihi : 16.7.1983) (Terkibindeki Tetracycline HCl miktarı etiket formülüne nazaran %30; %33.5; %40; %33; %31 oranında eksik ayrıca; Tüp muhteviyatı teorik ağırlığı 16-J seri numaralılarının bir kısmında %23.3 oranında fazla bir kısmında ise %41 oranında eksik, 15-L seri numaralılarında %14 oranında eksik bulunduğundan),

5 — İstanbul'da Sağlık Müesseseleri Türk A.O. adına 3.5.1967 tarih ve 86/23 sayı ile ruhsatlı ve aynı ilde Dinçel Laboratuvarında imal edilen (SUXİL AMPUL) Seri No : 820202 (Ampullerde muallak ecsam «Cam parçacıkları, lif, siyah partikül v.b.» görüldüğünden),

6 — İzmir'de Anka İlaçları Kimya San. ve T.A.Ş. adına 13.9.1974 tarih ve 119/47 sayı ile ruhsatlı ve Keskin Laboratuvarında imal edilen (ANKALJİN DRAJE) Seri No : 9 - DO - 6; 9 - D - 22; 9 - D - 20; 9 - D - 18; 9 - D - 02; 9 - D - 21; 9 - D - 19; (Terkiplerindeki novamin sulfone tesbit edilemediğinden, formülünde olmadığı halde yüksek dozda fenasetin tesbit edildiğinden),

7 — İstanbul'da İstanbul İlaç Lab. Ecz. İsmail Yüksel adına 29.7.1967 tarih ve 86/99 sayı ile ruhsatlı ve aynı ilde Dinçel Laboratuvarında imal edilen (HEMOSTOP AMPUL) Seri No : 82-143 (imal tarihi : 5/1982) (Ampullerde muallak ecsam bulunduğundan),