

ANKARA ECZACI ODASI BÜLTENİ



Cilt : 7 Ağustos 1985 Sayı 4
— İki Ayda Bir Yayınlanır —

AEOB — ANKARA ECZACI ODASI BÜLTENİ

AEOB — BULLETIN of ANKARA CHAMBER of PHARMACISTS

SAHİBİ ve YAZI İŞLERİ SORUMLUSU : TEB. II. BÖLGE ANKARA ECZACI
ODASI ADINA BAŞKAN DR. ECZ.
AKIN ÇUBUKÇU

YÖNETİM YERİ : KONUR SOK. 13/2 YENİŞEHİR - ANKARA
TEL : 25 42 96 - 25 08 07

ANKARA ECZACI ODASI YÖNETİM KURULU

Dr. Ecz. Akın ÇUBUKÇU, Ecz. Atilla SERİMER, Ecz. Atilla ERTÜRK,
Ecz. Nihat YALÇINKAYA, Ecz. Fügen ERTUĞRUL, Ecz. Aydın TOPKAYA,
Ecz. Ahmet HACIHASANOĞLU

AEOB — YAYIN KURULU

Ecz. Atilla SERİMER, Ecz. Kadir HATUNOĞLU, Ecz. Sevgi YILDIZ,
Ecz. Nursal KARACA, Ecz. Ertan ONURSAL

BASILDIĞI YER : ŞAFAK MATBAASI - ANKARA TEL : 29 57 84

- Bültendeki yazılar Bülten adı gösterilerek yayınlanabilir.
- Yazılardaki görüşlerden yazarı sorumlu olup, Ankara Eczacı Odası Bülteni'ni bağlamaz.
- Bülten, Ankara Eczac. Odası üyelerine parasız gönderilir.

1. BAKIŞ	305
2. SOSYAL ECZACILIK	
● S.S.Y.B. İlaç ve Eczacılık Genel Müdürü'nün Yanıtı	307
● İlaç Serbest Piyasaya Karşı Mı? (A. Kazım Süer)	309
● Zehirlenme Danışma Merkezleri (Ecz. Tülay ERMİŞ, Ecz. Nida BESBELLİ, Dr. Ecz. Nuray YILDIZOĞLU)	320
● Hastanelerde İlaç Utilizasyonunun İncelenmesi (Doç. Dr. İsmail ÜSTEL)	328
● Ankara Ecza Koop'un Çalışmaları, Belirli Konular Üzerine Bakışı ve Sağladığı Bazı Sonuçların Açıklamaları (Ecz. Atilla UZGÖREN)	332
● Hastane Tedavisinde İlacın İdeal Kullanımı (Ecz. İ. Tayfun UZBAY)	336
3. DERLEME MAKALE	
● Prostaglandinlerin Pankreas Dokusu Üzerine Etkileri (Canan NEBİGİL)	346
4. KLİNİK FORUM	
● Biyoyararlılık : Tanımı ve Türkiye Açısından Önemi (Prof. Dr. Gül AYANOĞLU)	352
5. BİLİM HABERLERİ	
● Tropikal Hastalıklar Tropikal Mantar Enfeksiyonları (Ecz. Sevgi YILDIZ)	358
● İnsanda Benzodiazepin Hipnotiklerinin Farmakokinetiği (Dr. Ecz. Cem YÜCESOY)	365
6. İLAÇ ETKİLEŞMELERİ	
● Penisilinler (Yrd. Doç. Dr. Rümeyza SUNAL)	377
7. TEZ ÖZETLERİ	379
8. YENİ İLAÇLAR	382
9. ODA HABERLERİ	384
10. BASINDAN SEÇMELER	389

Değerli okurlar,

15 Eylül 1985'e rastlayan Pazar günü Ankara Eczacı Odası organlarının seçimi yapılacaktır. Çağrı mektuplarının, çok önceden ulaşması uzun bir bayram dinlencesini izleyen günlerde meslektaşlarımızın büyük bir çoğunluğunun Ankara dışında olabileceğini düşünerek de seçimlerimize ilişkin formalitelerin tümünü erken sayılabilecek bir zaman süreci içinde bitirdik. Şimdi Genel Kurulumuzu ve seçim gününü bekliyoruz. Odalar ve diğer meslek kuruluşları, üyelerinin eleştiri ve desteğinden güç alıp ve bu güçle üyelerine hizmet götürmeyi bir görev sayar. Bu görevi yerine getirirken de meslek onurunu üst düzeyde korumak, meslektaşlar arasında dayanışma saygı ve sevgiyi pekiştirmek ilkesinden yola çıkar, görevini ve hizmetini bu doğrultuda yürütür. Eleştirilerin çokluğu, eleştiricilerin doğru bildiklerini söylemeleri ve savunmaları bağlı buldukları Oda organlarına güç katacağı gibi, organların alacakları kararların daha geniş bir tabanın sesi ve görüşü olduğunu vurgular. Bu nedenle 14 Eylülde yapılacak Genel Kurulumuza tüm meslektaşlarımızı

zın katılmasını, Odalarının yaptığı ve yapacağı işleri büyük bir açıklıkla tartışmalarını yürekten dilemekteyiz. İkibini aşan üye sayısına sahip Odamızın onda birini bile bulmayan bir sayıyla Genel Kurulunu yapması ve bir o kadar kişiyle de seçime gitmesi doğru olmayacaktır. Genel kurula ve seçime meslektaşlarımızın göstereceği ilgi yeni yönetime ışık tutacak, güç katacak, daha geniş bir kitlenin öncüleri olmasını sağlayacaktır.

Geçen yıl bu aylarda Bakanlığın onayına sunulan Majistral Tarife çıkmış bulunuyor. Aradan geçen uzun süre içerisinde, hammadde fiyatlarının büyük bir artış göstermesi nedeniyle, yeni tarifenin günün koşullarına ne denli cevap vereceği tartışılır. Müstahzar ilacın sürekli zam aldığı günümüzde, majistral tarifenin de en az altı ayda bir gözden geçirilmesi gerektiği kanısındayız.

Hepimizin bildiği gibi Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığı ve Maliye Bakanlığı arasında yapılan bir protokole sürşarj hakkı eczane ve depolara da tanınmış ve uygulamasının nasıl olacağı tüm ayrıntılarına

kadar açıklanmıştır. Buna rağmen henüz sürşarj malzemesi almayan ve kararnameye aykırı biçimde fiyat değişikliği yapan eczanelerin bulunduğunu üzüntü ve endişe ile izliyoruz. B u eczanelerin adları İl Sağlık Müdürlüğü'ne bildirilecek ve

yapılacak eczane denetimlerinde konu üzerinde durulacaktır.

Tekrar beraber olmak üzere,

Esenlik ve başarılar dileriz.

AEOB

S.S.Y.B. İlaç ve Eczacılık Genel Müdürü'nün Yanıtı

Değerli Okurlarımız,

Bir önceki bültenimizde Ge-Oral ile ilgili yayınımıza S.S.Y.B. İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğünden bir açıklama gönderilmiş bulunmaktadır. Sayın Ecz. Rifat Öktem'in imzasını taşıyan açıklamayı aynen yayınlıyor. Konu üzerinde gösterdiği duyarlılığa teşekkür ediyoruz.

Meslektaşlarımızın bu ve benzeri konulardaki yorum ve görüşleri sağlık hizmetlerinin çağdaş ve ileri bir düzeyde gerçekleştirilmesi açısından bizlere ışık tutacaktır. Eczacılık ve sağlık açısından her gelişme ve hizmeti okurlarına sunmayı görev bilen AEOB'nin her sayfasının yapıcı eleştirilere açık olduğunu bir kez daha belirtmek isteriz.

AEOB

ANKARA ECZACI ODASI

Konur Sokak 13/2

Yenişehir/ANKARA

Haziran 1985 Odanız Bülteni incelenmiştir.

Ülkemizde her yıl binlerce çocuk diyare nedeni ile maalesef kaybedilmektedir. Bilindiği üzere, diyarelik dehidrasyonun önlenmesi basit yöntemlerle mümkün olmaktadır. Konu zaman zaman kamu oyununda TRI aracılığı ile duyurulmuştur.

Bu konuda ruhsat talebi, ilk defa Bakanlığımıza 1975 yılı başında olmuşsa da o günden bu güne kadar çeşitli nedenlerle bu tip müstahzarlara ruhsat verilmemiştir.

WHO ve UNICEF'in bu konudaki çalışma ve teşvikleri malumunuzdur.

Bakanlığımız konunun önemine müdrik olarak bebek ölümlerinin azaltılması amacı ile yaptığı çalışmalara ilave olarak, oral Rehidrasyon tuzlarının müstahzar ruhsat almalarını teşvik etmiştir. İlk olarak gerekli işlemleri tamamlayan Kansuk Laboratuvarının Ge Oral adlı müstahzarına ruhsat verilmiştir.

Halen ruhsat aşamasında olan müstahzarlar şunlardır:

1 — Rehidrat (Ali Raif İlaç Fab.)

2 — Oral Elektrolit toz (Dr. S. KANAYEĞEN)

3 — Oral Elektrolit (Whyeth)

4 — Rehidratek (Tek İlaç Fab.)

5 — Litoral (Bilim İlaç Fab.)

6 — Alhydrate (Nestle)

Ayrıca Hacettepe Üniversitesi'nin talebinin bu günlerde Bakanlığımıza gönderilmesi beklenmektedir.

Bakanlığımız bu konuda ruhsatlandırılma taleplerini öncelikle ele almakta ve en kısa zamanda çözüme ulaştırmaktadır. Müstahzarların bir an önce piyasaya çıkmasını temin etmek bir çok bebeğin hayatının kurtarılmasını sağlayacaktır.

Sadece Oral Rehidrasyon tuzlarının en uzak yurt köşelerine, kırsal alanlara kadar ulaşabilmesini temin amacı ile, ruhsat alan ve alacak olan tüm müstahzarlara «reçeteli veya reçetesiz, Eczane ve Ecza Depoları dışında da satılabilir, TRT gazetelerde tanıtım yapılabilir» müsaadesi verilecektir.

Konu belirtildiği gibi aceleyle gelmemiş, Konunun önemine binaen Kansuk Laboratuvarının talebi aynı gün cevaplandırılmıştır.

Hal böyle iken;

Büyük bir özveri ile çalışan yıllardan beri el atılmamış konuları çözüme kavuşturan bu müstahzarların piyasaya çıkmasını sağlayan ilaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü, mevzuatın kuralları arasında sıkıştırılmak istenmekte asıl önemli olan bebek ölümleri ise maalesef ikinci plana atılmaktadır.

Konuya vakıf olduğuna inandığımız bir öğretim üyesinin, Genel Müdürlüğün bu çabalarını takdir ile karşılaması gerekirken, basit bir endişeden kaynaklanan tereddütleri sonucu yermesi çok yadırganmıştır. Şu an, satırları okurken bile, 8-10 bebeğin öldüğünü düşünmeniz, Genel Müdürlüğümüzü daha inatçı eleştirmenize herhalde yardımcı olacaktır.

Bilginizi rica ederim.

Ecz. Rifat ÖKTEM
Genel Müdür Vekili

İlaç Serbest Piyasaya Karşı Mı?

A. Kazım SÜER

Bu satırların kaleme alındığı şu günlerde, ilaç fiyatlarının serbest bırakılmasının üzerinden yaklaşık 7,5 aylık bir süre geçti. Bilindiği gibi Bakanlar Kurulu'nun 28 Aralık 1984 gün ve 84/8845 sayılı kararı, 1 Ocak 1985 gününden başlayarak yürürlüğe girdi ve kararname yürürlüğe girer girmez de ilaç fiyatlarının gerçekten «serbest» bırakılıp bırakılmadığı tartışmaları başlamış oldu. Kararnamenin 1. maddesi, «İlaç imalatçıları tespit ettikleri satış fiyatlarını, ilacı piyasaya arz etmeden 10 işgünü önce İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü'ne yazılı olarak bildirirler» derken, 2. maddesiyle; «Bakanlık imalatçı tarafından beyan edilen fiyatı yukarıda belirtilen süre içinde red etmediği takdirde yeni fiyat yürürlüğe girer.» şeklinde, üzerinde gerçekten tartışılacak «10 günlük mehil (!) süresi» ortaya konuyordu. Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanı Sayın Mehmet Aydın'a göre: «...İlaç fiyatlarının tespit ve kontrolünde daha esnek bir sistem getirilmiştir, ama devletin gözü ve yetkisi hep üzerlerinde olacaktır.» Öte yandan, ilaç fiyatlarının serbest bırakılması doğrultusunda en yoğun uğraşı verdiğini bildiğimiz, Türkiye İlaç Endüstrisi İşverenler Sendikası 2. Başkanı ve

Turgut Holding Yönetim Kurulu Başkanı Sayın Kaya Turgut'un «... Rekabet koşulları müesseseleri çok daha dikkatli ve bilinçli bir fiyat yapmaya zorlayacağı gibi, devletin denetim yapma yetkisini ortadan kaldırmamaktadır.» şeklindeki savı da benzer düşünceyi açıklamaktadır.

Konunun bence ilginç yanı; ilaç fiyatlarının saptanmasında yapılan köklü denebilecek değişikliklere karşın, bırakın siyasal partileri, ilaçla yakından ilgili meslek kuruluşlarından bile etkin diyebileceğim herhangi bir tepki gelmedi. Acaba, ilaç firmalarının önde gelenleri ilaç fiyatlarında önemli artışlar oluşmayacağını, üstelik piyasada ilaç yokluklarının ortadan kalkacağını ileri sürerlerken gerçekçi miydiler? Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığı yetkilileri, ilaç fiyatlarının serbest bırakıldığı savına karşı çıktıklarına göre, fiyatlar üzerindeki denetimleri ciddi olarak yapabiliyorlar mıydı?

İşte ben, en azından bu sorulara yanıt aramaktan yola çıkarak, ilaç fiyatlarının son 12 aydaki gelişimine ilişkin küçük bir araştırma yaptım. Bu amaçla da, ilaç sanayinin sosyo-ekonomik yapısına biraz

yaklaşım gösterirken; en çok satılan ilaçlardan, çoğumuzun artık bildiği, sanayinin oligopolcü yapısını ortaya koymak; ilaç piyasasında oluşturulabileceği savlanan rekabet sisteminin olabilmeliğini, sayısal değerlerin eşliğinde sunabilmek istedim.

140 MİLYAR LİRALIK TÜKETİM

Ülkemizde ilaç alanında en ciddi istatistiksel verileri derleyen International Market Statistics (IMS) verilerine göre, 1984 yılı sonunda Türkiye'de toplam ilaç satışları üretici fiyatları ile 77 milyar 753 milyon liraya ulaşmıştır. Fakat bu değer yalnızca serbest eczanelerde satılan ilaçları içermektedir.

Bu değeri perakende satış fiat-

ları üzerinden ele alırsak ve ülkenin toplam ilaç alımında yaklaşık % 35-40 oranında payı olan Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığı, SSK ve MSB hastanelerini gözönünde tutarsak, ülkemizdeki 1984 yılı ilaç satışlarının 140-145 milyar TL dolayında olduğu ortaya çıkmaktadır.

Resmi kaynaklara göre, ülkemizde 7'si yabancı sermayeli olmak üzere, 81 adet ilaç firması üretimi sürdürmektedir. Yani, 1984 yılında 81 ilaç firması 140-145 milyar liralık ilaç satışını gerçekleştirmiş. Bu görünüm ilk bakışta, ilaç piyasasında kıyasıya bir rekabet düzeninin varolduğu düşüncesini akla getiriyor. Ama bu düşünce hiç de doğru değil; nitekim Tablo-1'i incelersek bu yanlış anlaşım rahatlıkla düzeltilebiliyor. Ve görüyoruz ki, sadece

TABLO — 1 : İlk 15 İlaç Firmasının Piyasadaki Payları

	Ürettikleri ilaç sayısı	Toplam İlaç satışındaki payı (%)	Toplam pay (%)
1. Eczacıbaşı (Türkiye)	96	10.68	
2. Turgut Holding (Türkiye)	65	10.32	
3. Roche (İsviçre)	45	9.43	
4. Birleşik Alman (F. Almanya)	69	7.08	
5. Deva Holding (Türkiye)	88	6.18	43.69
6. Mustafa Nevzat (Türkiye)	23	5.67	
7. Sandoz (İsviçre)	39	5.46	
8. Ciba Geigy (İsviçre)	34	4.35	
9. Pfizer (A.B.D.)	24	4.00	
10. T. Hoechst (F. Almanya)	23	3.32	66.49
11. Bilfar Holding (Türkiye)	38	2.83	
12. Birsan Holding (Türkiye)	60	2.78	
13. Wyeth (A.B.D.)	19	2.33	
14. Atabay (Türkiye)	21	2.13	
15. Doğu İlaç (Türkiye)	43	2.13	78.69

5 firma toplam satışın % 43.69'unu, biraz daha genelleştirirsek, 15 firma cironun % 78.69'unu gerçekleştirmiştir.

Aslında bu tablonun içerdiği veriler ülkemiz ilaç sanayinin az sayıda firmanın tekelinde oluşunu, yani oligopol bir yapıda bulunuşunu kanıtlayacak nitelikte. Örneğin; ilk iki ilaç üreticisi Eczacıbaşı ve Turgut Holding'in toplam ilaç satışlarındaki toplam payları % 21.0 iken, ilk 15 üretici içine giremeyen 66 ilaç firmasının payları yaklaşık aynı: % 21.3. Veya, ilk 6 firma ile geri kalan 75 firmanın satış değerleri birbirine eşit. Sadece bu tabloyla ilgili olarak, okurları fazlaca sayısal değerlere boğmak istemiyorum, ama bunu belirtmeden edemeyeceğim: İlk 15 ilaç firması, ülkemizdeki yaklaşık 2000 ilaçtan 687'sini üretiyor; yani üçte birini. Buna karşın bu 15 firma, yıllık ilaç satışlarının % 78.7'sini veya beşte dördünü sağlamaktadır.

Sayısal veriler ilaç piyasasının oligopol karakterini somut olarak ortaya koyarken, ilaç sanayicilerinin belirli bir kesimi buna karşı çıkıyorlar. Onlara göre, ülkemizde yaklaşık 2000 ilacın çeşitli farmasötik şekillerinin sayısı 4000'e aşmaktadır ve bunlar arasında kıyasıya bir rekabet vardır. Üstelik birbirinin eşdeğeri ilaç sayısı da çoğunluktadır. Tüm söylenenlerin amacı tektir: İlaç fiyatlarının serbest bırakılmasıyla rekabet ortamı içerisinde fiyatlar en fazla enflasyon ve dolar artış düzeyinde kalacaktır. Hatta sayın Kaya Turgut çok daha iyi niyetlidir: «...

Bir ilacın fiyat teşekkülünde her müessese rekabet kadar, halkın alım gücünü de hesaba katmak zorundadır.»

EN ÇOK SATAN İLAÇLAR

Ben, olanaklarım ölçüsünde küçük bir araştırma yaptım ve ilaç fiyatlarının serbest bırakıldığı 28 Aralık 1984 tarihinden bir süre öncesindeki, yani Temmuz 1984 tarihindeki ilaç fiyatları ile bu araştırmayı sonuçlandırdığım sıradaki son zam duyurusunun yapıldığı 19 Temmuz 1985 günkü fiyatlar arasındaki yaklaşık 12 aylık dönemi değerlendirmeye çalıştım. Vardığım ilk ve en önemli sonuç, ilaç sanayinin kendilerine tanınan bu büyük olanağı, önceki yılların alışkanlığı doğrultusunda sorumsuzluk içinde kullandığı oldu 12 ay gibi kısa bir süre içinde, bazı ilaçların fiyatlarının % 170-180 gibi yüksek oranda artmasını bu suçlamama ön bir neden olarak gösterebilirim.

Bu noktada, okurlara bazı açıklamalarda bulunmak isterim. Yazı kapsamındaki tabloların oluşturulmasında IMS'in 1984 yılını kapsayan raporundan geniş ölçüde yararlandım. Örneğin; ülkemizde geçen yıl en çok satılan ilk 10 ilacı içeren Tablo-2 IMS'ten alındı. Fakat IMS istatistiklerini düzenlerken, bir ilacın bütün farmasötik şekillerinin satışlarının ortalamasını değerlendiriyor.

Örneğin; 5. sırada bulunan Novalginin tablet, ampul, damla ve süpozitivar şekilleri var. Bunların geçen yılki toplam satışları, 1984 y-

TABLE — 2 : En çok Satılan İlk 10 İlaçtaki Fiyat Artışları

	Toplam İlaç satışındaki payı (%)	Temmuz 1984 tarihi- deki fiyatı (TL)	19 Temmuz tarihindeki fiyatı (TL)	Artış Oranı (%)
1. Bactrim fort tablet (Roche)	3.04	925	1435	55.1
2. Alfasilin kapsül 500 mg (Fako)	2.96	738	1500	103.2
3. Lincocin flakon (Eczacıbaşı)	2.83	286	440	53.8
4. Ampisina tablet 500 mg (M. Nevzat)	2.11	738	1230	66.7
5. Novalgin tablet (T. Hoechst)	1.37	90	190	111.1
6. Becozym fort draje (Roche)	1.25	179	460	157.0
7. Erythrocine tablet 500 mg (Abfar)	1.14	1241	2802	125.8
8. Getamisin ampul 40 mg (Deva)	1.10	120	180	50.0
9. Calcium sandoz + VitC 1000 (Sandoz)	1.04	275	470	70.9
10. Baralgin 5x5 ampul (T. Hoechst)	0.99	468	800	70.9

İndaki toplam ilaç cirosu içerisinde % 1.37 oranında pay almış. Ama tabloda göreceğiniz gibi, ben fiyat artışlarını değerlendirirken, Novalginin dört farmasötik şeklinde oluşan fiyat artışlarının ortalamasını almak yerine, Novalgin satışlarının % 75'ini oluşturan tablet şeklindeki fiyat artışlarını ele almayı yeğledim. Bunu yaparken de amacım, daha sonra bir, iki örneğini de vereceğim bir tuzaktan kaçmaktı. Çünkü araştırmamı yaparken gördüm ki, ilaçların çeşitli farmasötik şekilleri değişik oranlarda zam almış. Az satan farmasötik şekildeki ilaç küçük oranda zam alırken, asıl satışı olan yüksek oranlarda fiyat artışı görmüş. Örneğin; az satılan Novalgin Süppozitivar 12 ayda % 51.2 oranında zam alırken, Novalgin tabletteki fi-

yat artışı % 111.1 düzeyine ulaşmış. Ben tabloda Novalgin tabletteki fiyat artışı belirttim Bir başka örnek 7. sırada yer alan Erythrocine'in 500 mg tablet şeklindeki fiyat artışı oranı % 125.8 iken. 125 mg süppozitivar şekli % 173.4 oranında zam almış. Ben tabloda yine asıl satışı olana, yani 500 mg tablete yer verdim.

Tüm dünyada olduğu gibi, ülkemizde de ilaçların satış güçleri arasında önemli farklar var. Bunların nedenlerine girmeyeceğim; ilacın eşdeğerinin olmaması, reklamının yavaş yapılması, halkın kullanım alışkanlığı vb. gibi etkenler sayılabilir. Tablo-2'de yer alan en çok satan 10 ilaç, geçen yılın toplam ilaç cirosu içinde % 17.8 oranında pay almış. Yani yaklaşık satılan her 5 ilaçtan birini bu ilaçlar oluşturmuş ve 25 milyar liradan fazla satış yapmış-

ar. Bu arada toplam ilaç sayısının 2000 dolayında olduğunu sizlere tekrar anımsatmak isterim. Ben 10 ilaçta, Temmuz 1984 ve 19 Temmuz 1985 arasındaki dönemde oluşan fiyat artış oranlarının ortalamasını da hesapladım ve % 86.5 değerini buldum.

Elbette ki, ilaçlardaki fiyat artış oranlarını değerlendirebilmek için kıyaslama yapılabilecek bazı bilgiler gerekli. Bunlardan ben ikisini seçtim. İlki Devlet İstatistik Enstitüsü'nün tüketici fiyatlarındaki artış hızı, ki bu değer yaklaşık % 40-45 olarak belirlenmiş. İkincisi, ilaç maliyetinin hesaplanmasında önemli bir etken olan, doların TL'si karşısındaki değer kazanma oranı, ki bu da enflasyonla aynı düzeyde.

ECZACIBAŞI

Açıkyüreklilikle belirtmeliyim ki, Tablo-2 nin ardından gelecek tabloda, en az satılan ilaçlarla ilgili değerlendirmeler olmalıydı; bu bir eksikliktir.

Fakat ülkemizde en az satılan ilaçları belirleyen bir istatistik yok. Bu eksikliği biraz olsun gidermek amacıyla, ülkemizin en büyük iki firması bünyesinde en çok ve en az satılan ilaçlar üzerinde bir araştırma yaptım.

Tablo-3'te, Eczacıbaşı İlaç Firması'nın en çok satılan ilk 4 ilacı ile en az satılan ilaçlardan 4 örneğinde, fiyat artışları ve zam oranları yer almaktadır. Eczacıbaşı 96 tane ilaç üretiyor, ama bunlardan sadece 4 adeti satışların % 48.8'ini oluşturuyor ve 12 ayda fiyatlarındaki artış oranlarının ortalaması % 89.9. Bu na karşın, az satılan diğer 4 ilaçta-

TABLO — 3 : Eczacıbaşı İlaç Firması'nın Ençok ve Enaz Satılan Bazı İlaçlarındaki Fiyat Artışları

	Firma sa- tışları için- deki ilacın payı (%)	Temmuz 1984 tari- hindeki fiyatı (TL)	19 Temmuz 1985 tari- hindeki fi- yatı (TL)	Artış oranı (%)
Lincocin flakon	26.4	286	440	53.8
Cleocin kapsül 150 mg	8.1	1229	2800	117.8
Dektrose 500 ml % 10	7.7	392	795	102.3
Garamycin ampul 80 mg x 100	6.6	13.956	25.887	85.5
Polivital-T draje	0.8	207	297	43.5
Brimos tablet	0.2	148	198	33.8
Epanutin kapsül	0.07	552	755	36.8
Garamycin göz damlası	0.002	116	154	32.8

ki zam oranlarının ortalaması % 36.7 düzeyini aşmamış. Aslında bu veriler üzerinde fazlaca bir yorum yapmaya da gerek yok. Ülkemizde uygulanan ekonomik felsefenin, ilaçta ayrıcalık gözetmemesinin doğal bir sonucu olarak, halkın en çok kullandığı, en çok gereksinim duyduğu ilaçlara yüksek oranlarda zam yapılırken, (piyasadaki deyimiyle) sürümü az olanlara makul ölçülerde (1) fiyat artışı yapılmaktadır.

TURGUT HOLDİNG

Şimdi de ülkemizin en başta gelen ilaç üreticilerinden Turgut Holding'in durumunu görelim. Açıkça söylemem gerekirse, bu araştırmam sırasında Fako, Abfar ve Squibb İlaç firmalarını bünyesinde tutan Turgut Holding'e ayrı bir önem tanıdım. Tablo-4'te göreceğiniz gibi bu Holding'in çok satılan ilaçları var; ama asıl önemlisi Yönetim Kurulu Başkanı'nın Sayın Kaya Turgut olması. Daha önce de belirttiğim gibi konuyla yakından ilgilenenler

bilecekler; ilaç fiyatlarının serbest bırakılması için en çok uğraş veren ve serbestliği en çok savunan sanayicidir. Sayın Turgut.

Geçen yıl Turgut Holding'e bağlı firmalar toplam 65 kalem ilaç üretmişler. Ama sık sık yinelediğim gibi, ilaçların satış güçleri arasında önemli farklılıklar olabiliyor ve bu olgu Turgut Holding ilaçları arasında daha da belirgin. Holding 1984 yılında yaklaşık 13-14 milyar liralık ciro yaparken, sadece 6 ilacın satışlardaki payı % 67.8'i bulmuş. Diğer 59 ilaç ise % 32.2 oranında satabilmiş. Örneğin; Fako'nun satışları içinde Alfasilin, Alfoxil, Maksipor ve Azosilin'in payı % 79.6. Tek başına Alfasilin Fako'nun cirosunun yarısını yapıyor. Buna karşın, bu firma toplam 25 kalem ilaç üretmektedir.

Öte yandan Abfar'ın ürettiği 16 adet ilacın satışları içinde Erythrocin tek başına % 56.9'luk pay edinmiş. Bevitin-C ve Vi-Daylin'le birlikte bu oran % 83.3'ü buluyor. 24 kalem ilaç üreten Squibb satışları

TABLO — 4 : Turgut Holding'in Ençok Satan 6 İlacındaki Fiyat Artışları

	Firma satışları için deki ilacın payı (%)	Temmuz 1984 tarihindeki fiyatı (TL)	19 Temmuz 1985 tarihindeki fiyatı (TL)	Artış oranı (%)
Alfasilin kapsül 500 mg	28.6	738	1500	103.2
Erythrocin tablet 500 mg	11.1	1241	2802	125.8
Alfoxil tablet 500 mg	8.8	773	1494	93.3
Kenacort 40 mg amp.	8.4	879	1744	198.8
Sefril kapsül 500 mg	7.0	3260	7564	132.0
Maksipor tablet 500 mg	3.9	1054	2442	131.7
TOPLAM	% 67.8		Ortalama :	% 114.1

içinde Kenacort ve Sefril % 70.1 düzeyinde paya sahipler.

İlaç fiyatlarının serbest bırakılmasından 8 ay kadar önce Ankara Eczası Odası Bülteni'nde yayınlanan «İlaç ve Serbestlik» isimli bir yazıda, şöyle bir tez ileri sürülmüştü:

«...A firmasının 45 tür ilaç üretip, 8 milyar lira ciro yapan bir kuruluş olarak düşünelim. Ve bu firmanın 5 ilacının satışının, toplam cironun % 75'ini oluşturduğunu; geri kalan 40 ilacın 2 milyar TL satışını kabul edelim. A firması, ilaç fiyatlarının serbest bırakıldığı ortamda, bu 5 ilacın fiyatını % 20 artırsa ve 40 ilacın fiyatını % 20 düşürse, çok sayıda ilacın fiyatının düşmesi nedeniyle, sistemin başarılı olduğu gibi yanlış bir değerlendirme ortaya çıkabilecektir...»

Bu tezin kabaca doğrulanması, Turgut Holding örneğinde Tablo-4 ve 5'in incelenmesiyle olanaklıdır. Araştırmadaki eksikliği hemen belirtiyim; bazı ilaçların Temmuz 1984 tarihinde fiyatlarını edinemem nedeniyle, en çok satılan 6 ilacın dışında kalan 59 ilaçta oluşan fiyat artış oranlarının ortalamasını veremiyorum. Bu eksikliği biraz olsun giderebilmek amacıyla Tablo-5'te, en az satılan ilaçlardan 5'ine yer verdim. Bu ilaçların hiçbirinin satış gücü Turgut Holding'in cironunun % 0.1'ini geçmiyor; ve gördüğümüz gibi yapılan zamlar % 37.6'yı aşmamış. Buna karşı satışların % 67.8'ini oluşturan en çok satılan ilaçlara yapılan zam oranlarının ortalaması % 114.1. Bilemiyorum, yazmak yerine, yorumu sayısal değerlere mi bıraksak?

...VE DİĞERLERİ

Şimdi de, Tablo-6 eşliğinde ilk sıralarda yer alan firmaların durumunu kısaca inceleyelim.

Roche firması Türkiye'de en çok satılan ilacı üretiyor: Bactrim. Bu ilaç Alfasilin'in yaklaşık on yıldır sürdürdüğü en çok satılan ilaç ünvanını geçen yıl ele geçirmiş. Bactrim, Roche satışların % 32.2'sini oluşturuyor ve bildiğimiz gibi birkaç farmasötik şekli var. Ama en

TABLO — 5 : Turgut Holding'in Enaz Satılan 5 İlacındaki Fiyat Artışları

	Temmuz 1984 tarihindeki fiyatı (TL)	19 Temmuz 1985 tarihindeki fiyatı (TL)	Artış oranı (%)
Diyareks tablet	93	128	37.6
Anabolın depo ampul	339	466	37.5
Tridione kapsül	453	623	37.5
Nobraksin 25 mg draje	156	217	37.2
Moditen 1 mg draje	143	196	37.1
		Ortalama : %	37.3

TABLO — 6 : İlk Sıralarda Yer Alan Firmaların Ençok Satılan İlaçlarındaki Fiyat Artış Oranları

	Firmanın ürettiği ilaç sayısı	Ençok sa- tılan ilaç sayısı	Firma Ciro- su içinde en çok satılan- ların payı (%)	Ençok sa- tılan ilaç- larda fiyat artış oranı (%)
Roche	45	3	55.6	100.0
Birleşik Alman	69	6	54.4	56.5
Deva	88	7	50.9	80.4
M. Nevzat	23	3	55.7	63.2
Ciba-Geigy	36	5	58.4	74.4
Sandoz	39	5	50.9	48.1
Pfizer	24	5	66.4	91.6
T. Hoechst	23	3	77.9	62.9
Bilfar	38	5	46.2	69.1
Birsan	60	4	27.5	68.0
Wyeth	19	2	48.1	105.7

çok satılan şekli fort tablet ve bu ilacın fiyatı 12 ayda sadece % 55.1 oranında artmış. Buna karşın, yine en çok satılan ilaçları Becozym-C fort draje % 157.0 ve Benexol 50 tablet % 87.9 oranında zam görmüştür.

Birleşik Alman, ilk sıralardaki firmalar arasında ilaç fiyatlarındaki artışları dengede tutanların başında yer alıyor. Firma cirosunun yaklaşık dörtte birini oluşturan ve kutu olarak ülkemizde en çok satılan ilaç ünvanını yıllardır elinde tutan Aspirin'in fiyatı 71'den 100 liraya çıkmış ki, artış oranı % 40.8 düzeyinde kalmış. Birleşik Alman, en çok zammı Prent tablete yapmış: % 102.9

Deva İlaç Firması'nın en çok satılan ilaçları Getamisin; ama bu

ilaçtaki fiyat artışı % 50.0 gibi düşük düzeyde tutulmuş, Gentamisin grubundaki rekabet yoğunluğu buna neden olabilir. Buna karşın ikinci sırada yer alan Kemicetine grubundan Kemicetine süspansiyona yapılan zam oranı % 114.3 olmuş.

Bir kaç sıra atlayıp Sandoz'a geçiyorum. Bu firma da ilaçlarına yüksek oranda zam yapmayanlar arasında. Örneğin, Optalidon'a sadece % 35.1 oranında zam yapmışlar.

Pfizer ise, en çok satılan ilacı olan Pronapen-800'in fiyatını % 48.1 oranında arttırırken, ikinci sıradaki Geopen 1 g flakon'a % 123.0 oranında zam yapmış.

T. Hoechst, Aspirin'in ardından kutu olarak en çok satılan ilacı Novalgin tablete % 111.1 zam yapar-

ken, Novalgin süppozituvaya yapılan zam % 51.2 düzeyinde kalmış.

Wyeth'in en çok satılan iki ilacından Mucaïne süspansiyon % 102.4, Streptomagma süspansiyon ise % 109.4 oranlarında zam görmüştür.

EŞDEĞER İLAÇLARA BİRKAÇ ÖRNEK

İlaç fiyatlarının serbest bırakılmasına gösterilen gerekçelerin yanında, oluşturulacak rekabet ortamı içerisinde fiyatların ancak koşullara göre makul düzeylerde artacağı gelmektedir. Gerçekten de ilaç piyasasına yabancı olanlar için, bazılarının dışında çoğu ilacın eşdeğerlerinin bulunması, bu savın doğrultusunda önemli bir etken sayılabilir. Buna karşın bizler biliyoruz ki, çokuluslu ilaç tekellerinin marka isimlerini taşıyan ilaçlar rekabette büyük bir avantaja sahiptirler. Üstelik ilaç gibi, tüketicinin seçme özgürlüğünün bulunmadığı bir piyasada; doktor, eczacı ve ecza depocusu üzerinde en yoğun ta-

nıtımı yapılan ilacın fiyatı en olursa olsun, daha çok satılacağı savı, gerçekten hiç de uzak bir sav sayılmaktadır.

Ülkemizde Ampisilin etken maddesi içeren ilaçların sayısı 16 olarak biliniyor. Ben Tablo-7'de bunlardan en çok satılan 5'ine yer verdim. Bu alanda ancak Fako ve Mustafa Nevzat arasında bir rekabet olası gözüküyor. Doğu ve Atabay ürünlerinin fiyatlarını ne kadar düşük tutsalar da, piyasada isimleriyle belirli bir satış gücü edinmiş Alfasilin ve Ampisina ile rekabet edebilme şansları yok.

Ülkemizde en çok satılan ilaç Bactrim'le rekabet olanağı ise hiç yok gibi. Septrin ve Bakton'da fiyat artışları düşük tutulmuş. Ama dediğim gibi, Bactrim'in yıllardır piyasada önemli bir ismi var.

Rifampisin piyasası ise birkaç yıl öncesine göre çok değişti. Yurt-öğlü yurt dışından ucuz hammadde getirerek, 3 yıl önce fiyat düşürmüş ve diğerlerinin de fiyatlarının düşmesine neden olmuştu. Önce Ciba-

TABLO — 7 : 500 mg Ampisilin Etken Maddesi İçeren Tablet Şeklindeki İlaçlardaki Fiyat Artışları

Firma adı	Toplam İlaç satışındaki payı (%)	Temmuz 1985 tarihindeki fiyatı (TL)	19 Temmuz 1985 tarihindeki fiyatı (TL)	Artış Oranı (%)	
Alfasilin	Fako	2.96	738	1500	103.2
Ampisina	M. Nevzat	2.11	738	1230	66.7
Negopen	Deva	0.42	738	1320	78.8
Ampisil	Doğu	0.06	738	965	30.8
Makrosilin	Atabay	0.01	738	950	28.7

TABLO — 8 : (Trimetoprim+Sülfametaksazol) fort tablet Şeklindeki İlaçlardaki Fiyat Artışı

Firma adı		Toplam İlaç satışındaki payı (%)	Temmuz 1984 tarihindeki fiyatı (TL)	19 Temmuz 1985 tarihindeki fiyatı (TL)	Artış Oranı (%)
Bactrim	Roche	3.04	925	1435	55.1
Septrin	Atabay	0.26	925	1220	31.9
Bakton	İltaş	0.24	925	1300	40.5
Baktrisid DS	Fako	0.17	925	1646	77.9
Biotrin	Doğu	0.08	925	1265	36.8

TABLO — 9 : 300 mg Rifampisin Etken Maddesi İçeren Kapsül Şeklindeki İlaçlardaki Fiyat Artışları

Firma Adı		Toplam İlaç satışındaki payı (%)	Temmuz 1984 tarihindeki fiyatı (TL)	19 Temmuz 1985 tarihindeki fiyatı (TL)	Artış Oranı (%)
Rifadin	Sifar	0.43	937	2400	156.1
Riasin	Yurtoğlu	0.15	937	2265	141.7
Rifcap	Koçak	0.03	937	2650	182.8
Rifam	Nobel	0.03	937	1288	37.4

Geigy piyasadan çekildi. Sonra da Sifar ve Koçak Rifampisin etken maddesini Türkiye'de üretmeye başlayarak. Yurtoğlu'nun dışardan ucuza hammadde getirme yolunu tıkadılar. Ardından ilaç fiyatları serbest bırakıldı.

Ve sonuç: Tablo-9. Nobel ise, sanırım Rifam'i üretmediği için fiyat artış isteminde bulunmamış.

SONUÇ :

İlaç fiyatlarının gelişimiyle ilgili yaklaşık 12 aylık dönemi içe-

ren bu araştırmanın ortaya koyduğu sonuç oldukça olumsuz. Elbetteki, yıl sonunda yapılacak bir araştırma çok daha somut sonuçlar içerecek. Fakat enflasyon düzeyinin ve doların TL' sine göre değer artış oranının % 40-45 dolaylarında olduğu 12 aylık bu dönemde, ilaç piyasasında % 183'lere kadar ulaşan fiyat artışlarının nedenlerini açıklayabilmek, sanırım çok, çok zor olacaktır. Kuşkusuz, yakın tarihlerde ilaç sanayicileri sendikasıyla, dernekleriyle bir takım güdümlü istatistiksel

verileri açıklayacaklar. Ve belki de soruna sahip çıkması gereken çevreler sustukça, ilaç fiyatlarının serbest bırakılmasının olumlu sonuçlar verdiği ilan edilecek ve bu böyle kabul edilecek. Ama sanıyorum asıl gerçek, halkın eczane vitrinlerindeki ilaca bakan gözlerinde yatacak.

KAYNAKLAR

1. International Market Statistics (IMS), Monitor Report, 1984.
2. Özgür D., İlaç ve Serbestlik. An-

kara Eczacı Odası Bülteni, 6: 2, 30-35, 1984.

3. İEİS, İlaç ve İlaç Endüstrisi, 1984.
4. Cumhuriyet Gazetesi, 14 Ağustos 1984.
5. S.S.Y. Bakanlığı, İlaç Fiyatlarındaki Değişiklikleri Bildiren Genelgeler, 23 Ekim 1984 - 19 Temmuz 1985 dönemi.
6. Turgut K., İlaç Fiyatları. Ankara Eczacı Odası Bülteni, 6: 2, 20-26, 1984.

Zehirlenme Danışma Merkezleri

Ecz. Tülay ERMİŞ

Ecz. Nida BESBELİ

Dr. Ecz. Nuray YILDIZOĞLU

Tanım, Organizasyon, Çalışma Sistemi, İşlevi :

Avrupa'nın çeşitli ülkelerindeki zehirlenme danışma merkezlerinin kuruluş ve gelişmeye başlamalarından bu yana yalnızca 20—25 yıllık bir süre geçtiğinden, henüz tüm ülkeler için tek tip bir sistem kurulamamıştır. Her ne kadar söz konusu merkezlerin durumları her ülkenin gereksinimine, girişim yöntemlerine, eldeki tıbbi servislerin yeterliliğine ve hükümetin konuya gösterdiği ilgiye göre değişse de bu servislerin bazı temel ortak ilkeleri vardır. Başlıca işlevleri şu şekilde sıralanabilir.

1 — Zehirlenme Danışma Merkezleri için en önemli gereksinimlerin başında, ürün indeksleri ve klinik toksikoloji üzerine yeterli bir dökümantasyon gelir. Ürün indeksleri, tıp, veterinerlik, tarım, bahçe ev malzemeleri, kozmetik dallarında ve çeşitli endüstriyel alanlarda kullanılan ilaçları ve bunların toksisitetlerini ayrıntılı şekilde gösterir nitelikte olmalıdır. Klinik toksikoloji üzerine temin edilen dökümantas-

yon, her bir toksik ajan için; tanım, zehirlenme belirtileri, laboratuvar analizleri, kesin tanıya gidilmesi ve tedavi üzerine yayınlanmış ya da yayınlanmamış referansları, çalışma raporlarını ya da başlatılmış çalışmalarda ilk aşamada elde edilen sonuçları kapsamalıdır.

2 — Her merkez, zehirlenme olgularının tanı ve tedavisi için bilgi edinmek üzere yapılan başvuruları 24 saat içinde yanıtlayabilmelidir.

3 — Söz konusu merkezler, ülke ya da bölge çapında danışma üniteleri konumunda olduğundan, zehirlenme epidemiyolojisi yönünden bilgice donanmış olmalı ve gerek araştırmacılar, gerekse konunun uzmanları ile direkt bağlantısı bulunmalıdır.

4 — Merkez, iyi bir düzenleme ile her çeşit yayın aracını kullanarak oluşturulacak koruyucu kampanyaların sorumluluğunu üstlenmelidir.

Organizasyon merkezleri, bu işlevleri gerçekleştirirken, başlıca şu ilkelerden yola çıkmalıdırlar:

1 — Küçük bir ülke için tek bir danışma merkezi yeterli olabilecek iken, büyük ülkelerde milli merkez, bölgesel merkezler aracılığı ile ülke çapında hizmet verebilmelidir.

2 — Hastaneler ile bağlantılı olarak çalışan bölgesel merkezler tarafından desteklenen esas merkezin temel işi acil sorunlar ile ilgilenmekten çok dokümantasyon ve koordinasyon sağlamak olmalıdır. Bu görev konu ile ilgili istatistik bilgileri derlemek, hükümetin sağlık uzmanları ile işbirliği yapmak, ayrıca ilaçların ve diğer ürünlerin bileşimlerini gerekli ayrıntıları ile bilmeyi de kapsar.

3 — Bölgesel merkezler, hastaneler ile sıkı bir iletişim sağlayarak hastaların zehirlenme sonrası durumlarını izlemeli ve yine hastanelerde yüksek doz ile tedavi ya da başka nedenlerle meydana gelen zehirlenme olgularından haberi olmalıdır.

4 — Her danışma servisi, zehirlenme tanısını 24 saat içinde koyabilecek yeterlikte donatılmış klinik toksikoloji laboratuvarları ile işbirliği içinde olmalıdır.

5 — Danışma servisi, endüstri ve üretim kuruluşları, halk sağlığı uzmanları, iş sağlığı ve iş hijyeni üniteleri, adli tıp ve ayrıca tıp doktoru, dişi, veteriner, eczacı gibi meslek kuruluşları ile işbirliği yapmalıdır.

İdari personel öncelikle klinik toksikolojist olmalı, bu sağlanamaz ise tıp kökenli ve nitelikli olmalıdır.

Telefon ile başvuruları cevaplandırmakla görevlendirilen kişilerin tıbbi deneyimi bulunmalı eğer bu nitelikte biri çalıştırılmıyorsa görevli kişilerin özel konularda mutlaka tıbbi personele danıştıktan sonra yanıt vermesi sağlanmalıdır. Klinik toksikolojinin çok yönlü bir bilim dalı olduğu göz önünde tutulmalı ve gerektiğinde ilgili diğer dallarda uzmanlaşmış kişiler ile işbirliğine gidilmelidir. Burada reanimasyon ünitelerindeki doktorları, anesteziistleri, farmakolog, eczacı ve biyokimyacıları, yine sosyal tıp uzmanlarını ve psikologları örneklemek olasıdır.

Tıbbi grubun, yeterli sayıda sekreter ve kütüphane görevlisi ile desteklenmesi, telefon ile başvuruları yanıtlamakta kullanılacak fotokopi, teksir, teyp türü araçlarla sürdürülecek büro hizmetlerini devreye sokmak yönünden zorunludur.

Zehirlenme merkezlerinde temel ve yardımcı personel, aşağıdaki görevleri yerine getirebilecek şekilde düzenlenmeli ve geniş bir nöbet sistemi yerleştirilmelidir.

1 — Telefon ile çevre hastanelere, pratisyen hekimlere ve bazen de halka, akut zehirlenme olguları ile ilgili acil bilgi vermek.

2 — Herhangi bir nedenle tedavi altında bulunan hastalara zehirlenme hakkında doğrudan bilgi vermek.

3 — Merkezde ya da hastanelerde özgül antidotların olup olmadığını bildirmek.

4 — Acil toksikolojik analizleri sağlamak.

5 — Halk sağlığı ya da ilgili diğer dallardaki uzmanlara danışman olabilmek için, kapsamlı referans sahibi olmak ve gerektiğinde bilgi vermek.

6 — Klinik toksikolojiyi lisans ve lisansüstü düzeyde öğretmek.

7 — Klinik toksikoloji ve farmakoloji araştırmalarını başlatmak, geliştirmek ve önemli konuları yayınlamak.

8 — Çocuklardaki zehirlenme konuları ile ilgili olarak, pediatristler ile birlikte özel çalışmalar yapmak.

9 — Zehirlenme sonucu oluşan ölümlere özel bir bakışla yaklaşarak adli tıp dalındaki ilerlemelere katkıda bulunmak ve toksikolojik patolojiyi iyi bir düzeye çıkarmak.

10 — İntihar problemi üzerinde psikiyatrist ve sosyologlarla işbirliğine giderek, bu tür olguların azaltılmasına yardımcı olmak.

11 — Yüksek dozda ilaç kullanımı ve ilaç etkileşimleri ile ilgili raporlar hazırlayarak, ilaç tedavi dozajlarını ve birkaç ilacın bir arada kullanılması üzerine varolan bilgileri klinisyenlere aktarmak.

12 — İlaç bağımlılığı olan kişilerle ilişki halinde olarak, ilaç suistimalini olabildiğince engellemek.

13 — Veteriner toksikolojisi ile ilgili bilgilere sahip olmak

14 — Bütün zehirlenme danışma merkezleri ile ilişkide bulunarak, bu ilişkiyi çevre sağlığı üniteleri ile de sürdürmek.

Şimdi de Zehirlenme Danışma Merkezlerinin kurulmuş bulunduğu ülkelerden bazılarını kısaca özetleyelim.

İSVİÇRE :

- Zürih'de bir merkez var
- 24 saat çalışıyor
- Sorulara, ingilizce, almanca, fransızca, italyanca cevap verir.

İRLANDA :

- Tek bir merkez var
- 24 saat çalışıyor
- Sorulara ingilizce cevap veriyor

İTALYA :

- 12 merkez mevcut. Üç tanesi Roma'da, diğerleri çeşitli şehirlerde dir.
- Çoğu 24 saat çalışıyor.
- 5 tanesi hariç, diğerleri, sorulara italyancanın dışında ingilizce ve fransızca da bilgi verir.

BULGARİSTAN :

- Tek bir merkez var
- 24 saat çalışıyor
- Kendi dilinin yanı sıra, fransızca, almanca ve rusca cevap vermektedir.

DANİMARKA :

- Tek bir merkez var
- 24 saat çalışıyor
- Kendi dilinin yanı sıra ingilizce ve gerekirse almanca cevap verir.

YUNANİSTAN :

- Çocuk hastanesi bünyesinde tek bir merkez var
- 24 saat çalışıyor
- Kendi dilinin yanı sıra ingilizce de cevap verir

MACARİSTAN :

- Tek bir merkez var
- Macarca cevap veriyor

NORVEÇ :

- Başkent de tek bir merkez var
- 24 saat çalışıyor
- Kendi dilinin yanı sıra, ingilizce ve fransızca da cevap verir.

ROMANYA :

- Bir merkez var? Buna ilaveten bir tane acil yardım hastanesinde toksikoloji kliniği var
- Her ikisi de part- time çalışıyor
- Rumence, ingilizce, fransızca, italyanca cevap verir.

ÇEKOSLAVAKYA :

- İki merkez mevcuttur
- 24 saat çalışıyor

— Kendi dilinin yanı sıra, ingilizce, almanca ve gerekirse fransızca cevap verir

— Doktorların yanı sıra halka ve kamu kuruluşlarına açıktır.

— Zehirlenmelerin yarısı ilaç zehirlenmesi, yarısı, diğer kimyasal maddelerle olanlardır.

— Çocuklarda vakaların % 96'sı kaza, büyüklerde ise vakaların % 60'ı kaza, % 40'ı intihardır

İNGİLTERE

KUZAY İRLANDA :

— Londra'da bir ana merkez ve dört şehirde daha dört merkez var. Londradaki merkez, koordinatör rol oynar.

— Merkezlerin hepsi 24 saat çalışır.

— Bu merkezler, sadece doktorlara cevap verir.

— Yılda yaklaşık 20.000 soruya cevap verir

— «IMPRES» adı verilen, ilaçları şekil, renk ve ebatlarına göre tanıma yardımcı olacak bir dökümanları mevcut.

İSPANYA :

— Başkent de ulusal bir merkez, ülkenin diğer iki kentinde üç merkez mevcuttur.

— Sadece ana merkez 24 saat çalışır, diğerleri part-time çalışır.

— Ana merkez, soruları ispanyolca cevaplar. Diğerleri, ispanyol-

canın yanı sıra fransızca ve ingilizce de cevap verir.

— Ana merkez de adli tıp laboratuvarları da mevcuttur.

HOLLANDA :

— Halk Sağlığı birimlerinin bağlı olduğu tek bir merkez var. Merkezin hemen yanında Üniversite hastanesinin yoğun bakım ünitesi var.

— Farmasötikal ve toksikolojik bölümlerin yanı sıra abstrakt ve indexleri toplayan bir dökümantasyon servisi var.

— Yaklaşık 70.000 madde indekslenmiş durumda.

— Laboratuvar ve hayvan testleri ve ilk öneriler arasında sıkı bir koordinasyon kurulmuş.

İSVEÇ :

— Başkentde kurulu tek merkez vardır. Bu merkez, Karolinska Çocuk Hastanesi'nin yanındadır.

— Ölümlerin % 1,5 u, zehirlenmelerden olmaktadır.

— Merkez, halka ve doktorlara, 24 saat açıktır.

— Sorular, İsveççenin yanı sıra ingilizce ve almanca olarak cevaplandırılmaktadır.

— Soruların % 20 si doktorlardan gelmektedir. Vakaların % 65 i çocuklar ile ilgili olaylardır. Bu olaylar, çilek tipi meyveler ve mantarların bol olduğu ağustos - eylül aylarında artıyor.

Cevaplamayı, 12 eczacı, 2 doktor yapıyor.

— Merkeze bağlı bir tedavi ünitesi yok. Doktorlar, her yıl 8—12 hafta süre ile yoğun bakım ünitesinde full-time çalışıyorlar.

— 35.000 mamul madde hakkında bilgi içeren kartlar mevcut; Bunların:

3.000 i kimyasal madde

1.500 ü ilaç,

600 ü bitki, mantar, zehirli hayvanları kapsıyor.

— Konu ile ilgili bütün yayınlar, kitaplar bulunuyor.

— Merkez, akut zehirlenme ile ilgili kurslar ve eğitim programları düzenliyor.

BELÇİKA :

— Brüksel de bulunan tek bir merkezden ibarettir. Kurulması, özel para yardımı ve bağışlarla olmuş devlet desteği sonradan sağlanmıştır.

— Merkezin, analiz laboratuvarı mevcuttur. Ülkedeki diğer toksikoloji laboratuvarları (8 adet) ve hastanelerin acil servisleri ile yakın bağlantısı vardır.

— 24 saat hizmet vermektedir

— Fransızca, almanca, ingilizce, flemenkce ve gerekirse ispanyolca cevap verebilmektedir.

— Merkezde 58.000 ticari mamulün tarifi ve terkihi fiş olarak mev-

cuttur. Bunlardan 8.000 nin bileşimi tam olarak bilinmektedir.

— Ülkedeki tüm imalatçıların herbirinin adresi ve temas kurulacak elemanları ayrıca dosyalanmıştır.

PORTEKİZ :

— İki merkez var. Yeni kurulan (1982) ikinci merkez, Lizbon'da, hastanenin yanında ve sağlık bakanlığına bağlı

— 24 saat çalışıyor

— Cevaplar(telefon ile yalnızca doktorlar tarafından veriliyor.

— Cevaplar, portekizce'nin yanı sıra İngilizce Fransızca da verilebiliyor.

— Ülkenin, ulusal acil yardım direkt telefon numarası var. Bu numara, direk olarak ana zenirlenme danışma merkezine bağlı

— Zehir indeksleri, mikrofiş sistemi ile ve bilgisayar ile yapılıyor.

— 200 plantlık herbaryumun yanı sıra ev temizlik maddeleri de indexe alınmıştır.

— Merkez, Belçika Zehirlenme Danışma Merkezi'nin de kartlarına sahiptir.

— Eğitim programları sağlık personeline ve ambulans personeline düzenlenmektedir. Bu konuda kitapçıklar hazırlanmıştır.

— İstatistikî bilgiler, bilgisayar ile çıkarılır.

— Sorular bu ülkede doktorlardan çok, halk tarafından gelmektedir.

ALMANYA :

— 21 merkez var. Hepsi aynı yapıda değil. Yerleşim bölgelerine göre kendilerine özgü uygulama sistemleri var. Genelde hepsi tanı, tedavi ve danışma işlerini üstlenmişler. Bütün merkezlerin biribiri ile bağlantısı var.

— 1971 yılından bu yana bütün vakalar bilgisayarda saklanmakta.

— Vakaların 1/3 ü, intihar, 1/3 ü ilaç bağımlılığı hastaları, 1/3 ü kazaya olan zehirlenmelerdir.

— Münih deki merkezde 480 çeşit bitki ve meyva, 137 çeşit Avrupa bitki örtüsündeki droglar tanınabilmektedir.

— İlaç zehirlenmeleri için ilaçların şekillerine (tablet, draje, kapsül), ebat ve renklerine göre hazırlanmış bir döküman mevcuttur.

— 18 merkez 24 saat çalışmaktadır. Diğer 3 merkez pazartesi-cuma arası ve 8—16 saatleri arasında çalışmaktadır.

— Merkezlerin bir kısmı sadece doktorlara hizmet vermektedir.

— 6 merkez Almanca yanı sıra İngilizce, 1 merkez Almanca, İngilizce, Fransızca, diğer merkezler, sadece Almanca cevap vermektedirler.

FINLANDIYA ▲

— Tek bir merkez vardır? Çocuk hastanesinin bünyesinde.

— 24 saat çalışır.

— Fince ve isveççe bilgi verir.

POLONYA :

— Lodz daki ana merkez ve 8 tane klinik toksikoloji merkezi var.

— Merkezlerin hepsi 24 saat çalışıyor.

— Cevaplar, kendi dilinin yanı sıra ingilizce de cevaplandırılabilir.

— Vakalar ile ilgili tedaviler ve sonuçlar, genel hastanelerden alınır.

— Lodzdaki merkez, sık sık sempozyumlar ve kongreler düzenlemektedir. Bunun yanı sıra doktorlara, akut zehirlenmeler için klinik toksikoloji, zehirlenmelerden korunma, akut zehirlenmelerde tanıyı kolaylaştıracak toksikolojik ve hematolojik analizler hakkında eğitim programları hazırlamaktadır. (Bu konuda hazırlanmış «Akut Zehirlenmede Teşhis ve Tedavi» isimli bir manuel hazırlanmıştır)

— Lodz daki akut zehirlenme merkezi, aynı zamanda İşçi Sağlığı Enstitüsü ile de bağlantı kurarak çalışmalarını sürdürmektedir.

FRANSA :

— 18 merkez mevcuttur. Ülkenin çeşitli şehirlerine dağılmış durumdadır. Bu merkezlerin herbiri, toksikolojik tedavi merkezleri ile ortaklaşa çalışmaktadır.

— Çalışma sistemlerinde esas ağırlık, acil danışmaya verilmiştir.

— Zehirlenmeyi önleme çalışmaları, laboratuvar çalışmaları, psikiyatri klinikleri ve adli tıp ile bağlantılar kurulup, bu konuda araştırmalar yapılmaktadır.

— Her merkez, kendi istatistik verilerini toplamakta ve sık sık yayınlamaktadır.

— Bileşim ve toksisite verileri ayrı ayrı fişlenmiştir.

— 1974 den bu yana bilgisayara geçilmiştir.

— Belçika, Almanya, İsviçre ve İtalya ile direk ve sürekli bağlantı mevcuttur.

— İkisi hariç, diğer merkezler 24 saat çalışmaktadır.

— Soruları, 1 merkez fransızca, ingilizce, almanca, 2 merkez fransızca, ingilizce, diğer merkezler sadece fransızca cevap vermektedirler.

AVUSTURYA :

— 2 merkez mevcuttur

— Her iki merkez de 24 saat çalışmaktadır

— Cevaplamalar, almanca ve ingilizce yapılmaktadır.

— Psikiyatri kliniğinde olan merkezin analiz laboratuvarı yoktur.

NORVEÇ :

— Başkent de tek bir merkez vardır

— Merkez 24 saat çalışmaktadır.

— Sorulara kendi dilinin yanı sıra İngilizce de cevap vermektedir.

TÜRKİYE'DE DURUM :

Zehir Araştırmaları Müdürlüğü adı altında, 1984 yılında kurulmuştur. Bu bölüm, daha önce Analitik Toksikoloji ve Pestisit Laboratuvarı olarak görev yapmaktaydı. Müdür-lük haline getirilerek görev ve sorumlulukları genişletilmiş, ülkeyimizde daha önce mevcut olmayan Zehirlenme Merkezi (Poison Control Center) olarak çalışmalara başlamıştır.

Müdürlüğün görevleri şunlardır :

Zehirlenme etkeni olan kimyasal madde, ilaç, toksik metaller, pestisit, bitkisel kökenli zehirlerin vücut sıvılarında ve organlarda, çeşitli besin maddelerinde tespitini, tanımlanmasını ve miktar tayinini yapar. Acil durumlarda sürekli (Mesai saatleri harici, cumartesi, pazar) çalışır. Zehirlenmeler konusunda başvuru halinde bilgi verir, bu amaçla döküman hazırlar. Halen sık rastlanan zehirlenmeler ve tedavisi konusunda bir döküman hazırlamaktadır.

Zehirlenmeler ve zehirli maddeler konusunda yurt dışı ile bilgi alışverişinde bulunur. Sağlık Bakanlığınca, Birleşmiş Milletler Çevre Programı'nın Uluslar Arası Toksik Kimyasal Maddeler kaydına muhatap yetkili kuruluş (National Correspondent) olarak görevlendirilmiş olup, bu konudaki çalışmalarını yürütmektedir.

Ayrıca halk sağlığında kullanılan insektisit, rodentisit, mollusisitlerin ruhsat ve piyasa kontrol analizlerini, gıda ve biyolojik materyalde (anne sütü, kan, idrar, v.s.) Pestisit kalıntı analizlerini ve gıdalarda mikotoksin analizlerini yapmaktadır.

Rutin analizlerin yanı sıra araştırmalara da yer verilmekte, Bölge Hıfzıssıha Enstitülerinin ilgili personelinin hizmet içi eğitimleri yapılmaktadır.

Uluslararası projelere katılmaktadır. Birleşmiş Milletler Kalkınma Teşkilatı Programınca desteklenen «Toksik Kimyasal Maddelerin Kontrolünde Çevre Sağlığı üzerine Avrupa İşbirliği» projesinin Türkiye merkezi (national focal point) dir. Bu proje ile ilgili çalışmalara devam etmektedir.

FAYDALANILAN KAYNAKLAR

- 1) Dr. Govaerts, M., (1984), Poison Control Centers in Europe and Abroad.
- 2) Dr. Govaerts, M - Lepicard MD. MAH., Role of Poison Control Centers Prevention and Education.
- 3) Dr. Abdurrahman al Amadi, (1985 jan), Poisoning and Poisons Information.
- 4) Pr. Roche. Louis, (1979), Toxicovigilance, Collection de Medecine Legate et de Toxicologie Medicale.
- 5) WHO Report on a working group, EURO 7405., (1974), National Poisons Control Services.

Hastanelerde İlaç Utilizasyonunun İncelenmesi

Doç. Dr. İsmail ÜSTEL (*)

İlaç Utilizasyonunun İncelenmesi - Tanım ve Amaçlar :

İlaç utilizasyonunun incelenmesi, ilaç kullanımının önceden belirlenmiş standartlarla karşılaştırılarak analizi ve yorumlanmasıdır. Amacı, sağlık hizmetleri sisteminin bir alt sistemi olan ilaç tedavisinin a) kalitesinin yükseltilmesi, b) emniyetinin sağlanması (yarar/risk oranının yükseltilmesi) ve c) maliyetinin düşürülmesidir. Diğer bir deyişle, ilaç utilizasyonunun incelenmesindeki amaç «rasyonel» tedavinin sağlanmasıdır.

İlaç Utilizasyonu Bakımından Hastanelerin Önemi :

Servis ve poliklinik hizmetleri birlikte düşünüldüğünde, toplumdaki ilaç kullanımının önemli bir bölümü hastanelerde gerçekleşmektedir. Diğer taraftan, rasyonel tedavide belirleyici unsur olan hekimlerin eğitiminde hastaneler önemli rol oynamaktadır. Ayrıca hastalık çeşitliliği, hastaların tedaviye verdiği yanıtın yakından izlenebilmesi

ve tedavi kayıtlarının el altında bulunması, hastaneleri ilaç utilizasyonunun incelenmesi yönünden elverişli kılmaktadır.

İlaç Utilizasyonunun İncelenmesinde kullanılan yöntem :

İlaç utilizasyonunun incelenmesi aslında bir «kalitenin sağlanması döngüsü»dür. Bu döngünün elemanları :

a) Kalitenin Tanımlanması: Kriter ve standartların belirlenmesidir.

b) Kalitenin Değerlendirilmesi: Normların standartlar ile karşılaştırılmasıdır.

c) Gerekli düzenlemelerin yapılması.

Bu döngü, kriter ve standartların gerektikçe yeniden belirlenmesi ve değişim gösteren normların yeniden değerlendirilmesi ile sürüp gider.

Yukarıda özetlenen döngünün daha iyi anlaşılabilmesi için, bazı kavramların tanımlanması gerekmektedir.

(*) H. Ü. Eczacılık Fakültesi.

Normlar : Gözlenen performansın ortalama sayısal değeridir. Örneğin, bir hastanede «A» hastalığının tedavisinde hastaların % 70'inde «B» ilacının kullanılması bir normdur.

Kriterler : Kalitenin tanımlanmasında kullanılan, önceden belirlenmiş değerlerdir. İlaç utilitesinin incelenmesinde sıklıkla kullanılan kriterler endikasyon, ilk tercih edilecek ilaç, maksimum günlük doz, maksimum tedavi süresi ve tedavi maliyetidir.

Standartlar : Kriterlerden sapmaların kabul edilebilecek alt ve üst sınırlarıdır. Örneğin, kriter olarak tedavi maliyetinin kullanıldığını varsayalım. «X» hastalığı için tedavi maliyeti olarak 8000 TL kabul edilmiş ise (kriter), burada standart 7500 TL. 8500 TL (8000 ± 500 TL) olarak karşımıza çıkabilir.

Hastanelerde İlaç Utilitesinin İncelenmesi :

İlaç utilitesinin incelenmesi bir «kalitenin sağlanması döngüsü» olarak ele alındığında, yukarıda da belirtildiği gibi, kalitenin tanımlanması ve değerlendirilmesi gerekmektedir.

a) Kalitenin tanımlanması (ilaç utilitesinin incelenmesinde kullanılacak kriter ve standartların belirlenmesi)

Hastanelerde ilaç utilitesinin incelenmesinde «kalitenin tanımlanması» aşamasında çok önemli rol oynayan bir kurul bulunmalıdır. Eczane ve Tedavi Kurulu. Eczacı, hekim, hemşire ve hastane yö-

neticisinden oluşan bu kurul hastanede kullanılacak ilaçların seçimi, satın alınması ve rasyonel biçimde kullanılmasına ilişkin ilkeleri belirlemektedir. Hastanedeki ilaç utilitesinin incelenmesinde kullanılacak kriter ve standartların belirlenmesi, eczane ve tedavi kurulu'nun başlıca görevleri arasındadır.

6) Kalitenin değerlendirilmesi (ilaç utilitesine ilişkin normların standartlar ile karşılaştırılması)

Hastanelerde ilaç utilitesinin incelenmesinde «kalitenin değerlendirilmesi» aşamasında da başlıca görev eczane ve tedavi kurulu'na düşmektedir. kurul önce hastanedeki ilaç utilitesine ilişkin normları saptamalı (ne olup bittiği), sonra da bunları standartlar ile karşılaştırmalıdır.

Hastanelerde ilaç utilitesinin incelenmesinde «kalitenin değerlendirilmesi» aşağıdaki biçimlerde karşımıza çıkmaktadır:

i) Yapısal değerlendirme - Hastanenin örgüt yapısının, fiziksel olanaklarının ve personelinin değerlendirilmesidir. Örneğin, hastanedeki hekim, eczacı ve hemşirelerin sayısı, eğitim düzeyi ve deneyimi ilaç utilitesini ileri derecede etkiler.

ii) İlaç utilitesinin sürecinin değerlendirilmesi - Hastanelerdeki ilaç utilitesinin sürecinin elemanları arasında ilaçların nasıl seçildiği, hekimlerin reçete yazma alışkanlıkları, servis hastalarının ilaçlarının sağlanmasında kullanılan ilaç dağıtım istemi ve ilaç hataları ile

ilaçların istenmeyen etkilerinin izlenmesi yöntemleri sayılabilir.

iii) Tedavinin değerlendirilmesi - yukarıda kısaca açıklananların aksine, direkt değerlendirmeye olanak tanır. Ancak, tedavinin nesnel değerlendirilmesi ve değerlendirme sonuçlarının sayısal ifadesi her zaman kolay değildir.

Kalitenin değerlendirilmesinde (her üç değerlendirme biçiminde de) temel sorun kriter ve standartların belirlenmesi ve gereklikçe yeniden tanımlanmasıdır. Normların yeterince bilinmemesi de önemli bir sorundur.

Hastanelerde İlaç Utilizasyonunun İncelenebilmesi İçin Gereken Ön Koşullar :

a) Amacın doğru ve eksiksiz biçimde saptanması,

b) Yöntemin doğru seçilmesi ve incelemenin ayrıntılı biçimde planlanması (seçilen yöntemin maliyet/yarar analizi uuntulmamalıdır),

c) Yeterince ayrıntılı ve eksiksiz bir kayıt sistemi (hastane eczanesi kayıtları, servis kayıtları vs.)

d) İncelemede görev alacak ekibin nicelik ve nitelik bakımından yeterli olması ve konunun taşıdığı önemin bilincine varması.

Bu ön koşullar sağlandıktan sonra, pilot incelemeye geçilir. Pilot servisin seçilmesinde, servislerin bu konudaki işbirliğine yatkınlığı gözönüne alınmalıdır. Pilot ilacın (ya da farmakolojik grubun) seçiminde dikkat edilecek hususlar arasında kullanım sıklığı, istenmeyen etki insidansı ve tedavi maliyetindeki pa-

yı sayılabilir. Çoğunlukla antibiyotikler, sedatif-hipnotik ve tranqüizanlar, analjezikler ve vitaminler üzerinde durulmaktadır.

İlaç Utilizasyonunun İncelenmesinde Hastane Eczacısının Rolü :

Hastane eczacısı, hastanedeki ilaç utilizasyonunun incelenmesinde en aktif rolü oynayan kişidir. Hastanedeki ilaç utilizasyonuna ilişkin normların belirlenmesi, hastane eczacısının günlük çalışmalarının bir uzantısıdır. Hastane eczacısı, eczane ve tedavi kurulu'nun bir üyesi olarak ilaç utilizasyonunun incelenmesinde kullanılacak kriter ve standartların belirlenmesinde de önemli rol oynamaktadır. Bundan başka, normların standartlar ile karşılaştırılarak kalitenin değerlendirilmesinde de hastane eczacısına yoğun görevler düşmektedir. Dahası, aralarında servis hastalarının ilaçlarının sağlanmasında kullanılan ilaç dağıtım sisteminin de yer aldığı hastane eczacılığı hizmetlerinin gözden geçirilmesi (ilaç utilizasyon sürecinin değerlendirilmesi), hastane eczacısını doğrudan ilgilendirmektedir.

Türkiye'deki duruma gelince... İlaç utilizasyonunun incelenmesi kavramı ve rasyonel tedavi bakımından önemi yeterince bilinmemektedir. Bu konu, tıp ve eczacılık fakültelerindeki eğitim programlarında gereken düzeyde yer almamaktadır. Durum böyle olunca, ilaç utilizasyonunun incelenmesi hastanelerimizde yankılanmamaktadır. Oysa, sağlık hizmetlerine çok kısıtlı kay-

nak ayırabilen ve bu kaynağı «en iyi» biçimde kullanmak zorunda olan bir ülkeyiz. Sağlık harcamaları içinde ilacın payı ve ilaç kullanımında hastanelerin konumu hatırlanacak olursa, hastanelerde ilaç utilizasyonunun incelenmesinin önemi kendiliğinden ortaya çıkacaktır.

Ülkemiz hastanelerinde hekim, eczacı ve hemşire ilişkileri kişisel iyiniyet çabalarının ötesine geçerek «eczane ve tedavi kurulu» biçiminde örgütlenebilmiş değildir. Kaldı ki, ilgili mevzuatta da böyle bir kurulun adı geçmemektedir. Bu durum, hastanelerde ilaç utilizasyonu-

nun incelenmesini son derece güçleştirmektedir.

«İlgili» ve «Yetkili» herkesin (yani hepimizin) konunun önemini bir an önce kavraması, ülkemizdeki sağlık harcamalarının her kuruluşunun «en iyi» biçimde kullanılmasına katkıda bulunacaktır. Hastanelerdeki ilaç utilizasyonunun incelenmesi konusunda, başta mevzuat olmak üzere çeşitli engeller bulunabilir. Ancak inanıyorum ki, bu konudaki en büyük engel - diğer birçok konuda da olduğu gibi - «zihniyet» (konuya yaklaşım) engelidir. Bu engel aşıldığında, diğerlerinin de kolayca aşılabileceğine inanıyorum.

Ankara Ecza Koop'un Çalışmaları, Belirli Konular Üzerine Bakışı ve Sağladığı Bazı Sonuçların Açıklamaları

Ecz. Atilla UZGÖREN
Ankara Ecza Koop.
İşletme Müdürü

Değerli meslektaşlarımız;

Meslek hayatımızda çok kısa sayılabilecek bir geçmişleri olmasına rağmen; günden güne gelişen, alternatifsiz kuruluşlar olduklarını, en doğru mesleki - ekonomik örgütlenme biçimi olduklarını daha çok kabul ettirmeye başlayan kooperatiflerimiz; zaman ilerledikçe, sağlam atılmış temellerin üzerindeki yapılanmalarını daha da güçlendirmektedirler.

Bilinçle ve inançla atılan adımlar; meslektaşlarımızın belirli ekonomik ve sosyal ihtiyaçlarını, dayanışma ve yardımlaşmalarını bir pota içinde birleştirebilmeyi başaramamıştır.

Eczacılık mesleğimizin, özellikle eczane kesimini ilgilendiren pek çok olay ve sorun karşısında kooperatiflerimizin varlığı kendini vazge-

çilmez bir unsur olarak hissettirmeye başlamıştır.

Kooperatifler ecza depoculuğu hizmetlerine sadece ticari bir yaklaşımla bakmadığı için, öncelikle ortaklarının dayanışmasını, ekonomik ve sosyal yardımlaşmasını gözettiği için, gelişmeleri güçlenmeleri daha hızlı bir ivme kazanılabilemiştir.

Bu amaçlarla yollarına devam eden eczacı kooperatifleri meslektaşlarımızın daha geniş ilgisine mazhar olabilmekte, uğraşı alanlarını genişleterek; kalıcı ve uzun vadeli hedeflere yönelebilmek yoluna girmektedirler.

Eczacı Kooperatifleri için genel olarak gözlenebilen bu gelişmeler özel olarak ANKARA ECZA KOOP'ta da yaşanmaktadır.

Dönemsel olarak ortaya çıkan

gelişmelerde esnek bir yaklaşımla uyum sağlayabilmiş; giderek artan oranlarda gelişmelerin önünde gidebilmeye / hatta pek çok konuda yönlendirici olmaya itici güç olma-ya başlamıştır.

Ağustos 1984'ten bu yana yasal statüye kavuşan SÜRŞARJ uygulaması ANKARA ECZA KOPP'da yapılmamıştır.

Ankara Ecza Koop sürşarjı yalnız ve sadece eczaneler için bir hak olarak görülmesi inancındadır.

Çünkü hızla artan ilaç fiyatları karşısında en çok sıkıntıya düşebilen; kısıtlı sermayelerinin şiddetle aşınması tehlikesi ile yoğun olarak karşılanabilen eczanelerimizdir. Kananayan yaralarına tampon olabilecek bir uygulamanın, giderek asıl hak sahipleri olan eczaneler aleyhine eşitlik prensiplerini zedelemektedir.

İşte Ankara Ecza Koop'un varlığı bu konuda koruyucu bir çatı olmuştur.

Spekülasyona kaçmaksızın bir hakkın gerçek hak sahiplerince birinci dereceden kullanılmasını sağlamak yolunda gücümüz yettiğince çalışmak önemli gördüğümüz bir konudur.

Şimdiye kadar olduğu gibi sonra da hiç bir kurum ya da kuruluşu karşı olmak gibi bir meselesi olmayan Ankara Ecza Koop, sadece ve sadece ortaklarının ve eczacılık mesleğimizin gelişmesi, daha da güçlenmesi, hakkı olan onurlu yerinin korunup kollanması yolundaki tüm

girişim ve çabaların içinde ve yanında olacaktır.

Bu sosyal yaklaşımla geçirdiğimiz 6 aylık süreç içinde 1985 yılının çalışmaları hakkında bazı noktaları açıklamak istiyoruz.

Öncelikle şunu belirtelim ki; Ankara Ecza Koop yapısı gereği, savunması ve uymak durumunda olduğu belli başlı prensipler vardır.

Bunların tümü istikrarlı bir yapı ve çalışma temposu ile yerine getirilmeye çalışılmaktadır.

Ankara Ecza Koop; olabildiğince maliyetine hizmet vermektedir.

Ankara Ecza Koop; tüm meslektaşlarımıza açık ve eşitlikçi bir kuruluştur.

Ankara Ecza Koop; eczacılık mesleğimizin dayanışması ve yardımlaşması için en demokratik yapılanmaya sahiptir.

Ankara Ecza Koop; tümüyle açık ve şeffaf yapıda bir kuruluştur.

Modern işletmecilik imkanlarının da yardımıyla, gelişmeleri daha yakından takip edebilmek ve koşulların gerektirdiği atakları yapabilmek mümkün olabilmektedir.

Bunun sonuçlarından biri aşağıda sununmuş bulunan 1985 yılı ilk altı aylık faaliyet bilançomuzdur.

Bu bilançomuz incelendiğinde bazı sonuçları birlikte değerlendirmek sanırım yararlı olacaktır.

Ankara Ecza Koop; satış tutarları toplam ilaç piyasası cirosunun %

90'ını bulan ilk 25 firma çapında ilk altı aylık dönem boyunca 525.823.000 TL. alım yapmıştır.

Bu rakamla Ankara içi depolar varlığında ilk dördüncü sıra içinde yerini almıştır.

Srsarj yapmamasına rağmen hedeflenen 6 aylık ortalama cironun üzerine çıkmıştır.

6 Aylık ortak başına düşen ortalama ciro: 4.065.000.— TL.

6 Aylık stokların devir hızı rasyosu 5.03

6 Aylık alacaklar devir hızı rasyosu: 5.28

(İktisadilik Rasyosu 1984 için:

0,037) (Bu rasyonun değişmez kalmanı ya da azalması arzu edilir.)

İktisadilik Rasyonu 1985 6 ay için: 0,034

Karlılık rasyosu: 0,384 olarak gerçekleşmiştir.

Varılan bu sonuçlar ve yaşanılan bu gelişme ortaklarımızın eczacı meslektaşlarımızın kendi kuruluşlarına sahip çıkmaları, el üstünde tutması gözlerin içi gibi sakınmaları ile mümkün olabilmıştir.

Tüm meslektaşlarımızı bu dayanışmanın dışında kalmamaya; Ankara Ecza Koop'un gücüne katılmaya; g vermeye, ortak olmaya çağırıyoruz.

ANKARA ECZA-KOOP 30 HAZİRAN 1985 TARİHLİ BİLANÇOSU

AKTİF

PASİF

DÖNEN VARLIKLAR	233.370.871.48	KISA VADELİ BORÇLAR	155.994.530.01
Kasa	2.202.823.79	Borç Senetleri	10.217.281.99
Bankalar	7.258.300.52	Keşide Çekler	63.166.584.82
Müşteriler,	96.954.397.17	Satıcılar	78.990.630.04
Avans	168.009.—	Muvakkat Borçlar	941.054.50
Şüpheli Alacaklar	488.257.—	Muhtelif Alacaklılar	1.202.539.60
Emtia	122.299.084.—	Katma Değer Vergisi	1.476.439.06
DURAN VARLIKLAR	11.500.481.73	UZUN VADELİ BORÇLAR	5.101.396.09
Menkul Kıymetler	1.000.000.—	Birikmiş Risturnlar	301.396.09
Depozitolar	8.400.—	Bina Alım Fonu	4.800.000.—
Net Sabit Kıymetler	10.483.271.73	ÖZ KAYNAKLAR	
Brüt Sabit Kıymetler	15.226.593.33	Sermaye	3.840.500.—
— B. Amortismanlar	(4.743.321.60)	İşletme Fonu	31.590.100.—
Sabit Kıymetlerin KDV'si	8.810.—	Bağışlar	210.000.—
		Olağan Yedek Akçe	1.198.290.32
		Olağan Üstü Y. Akçe	151.382.90
		Sosyal Yardım Fonu	1.125.212.68
		Sabit Kıymet Y. Fonu	11.253.617.50
		Şüpheli Alacaklar Kar.	488.257.—
		1984 Yılı Kârı	7.765.023.35
		DÖNEM KÂRI	22.153.043.36
NAZIM HESAPLAR	240.871.353.21		240.871.353.21
	7.072.700.—		7.072.700.—
	247.944.053.21		247.944.053.21

Hastane Tedavisinde ilacın ideal Kullanımı

Ecz. İ. Tayfun UZBAY

Özet :

Hastane tedavisinin başlıca elemanları hekim, hasta, eczacı, hemşire ve ilaçtır. Bu çalışmada; hastanede ideal ilaç tedavisinin nasıl olması gerektiği, buna bağlı olarak günümüz hastane eczacısının hastane tedavisindeki yeri ve görevleri incelenmiş, sonuçta ideal bir ilaç tedavisi için yukarıda sayılan elemanların oluşturduğu bir ekip çalışmasına gerek olduğu ortaya çıkmıştır.

Bu gün böyle bir ekip çalışmasının ülkemiz hastanelerinde net bir uygulaması görülmemektedir.

THE IDEAL USAGE OF DRUGS IN HOSPITAL TREATMENT

Summary :

The major elements of hospital treatment are physicians, patients, pharmacists, nurses and drugs. In this work, how should be the ideal drug treatment in a hospital and related to this issue, the position and tasks of the contemporary hospital pharmacist in hospital treatment are investigated,

Finally, it's concluded that for an ideal drug treatment a cooperative work of the elements mentioned above is needed. Presently, we can't see a clear application of such a cooperative work in the hospitals of our country.

AMAÇ :

Hastane tedavisi hekim, eczacı ve hemşireden oluşan bir ekip çalışmasını gerektirir. Bu ekibe hastane laboratuvarında çalışanları, hasta bakıcıları ve hastanenin idari işlerinden sorumlu kişileri de katabiliriz. İlaç klinik tedavide hekim, hasta, eczacı ve hemşire dörtgeninde karşılıklı ilişkiye neden olan en önemli elemandır.

Bu çalışmada; hastane tedavisinin temel elemanları olan hekim, eczacı ve emşirenin asta tedavisindeki rolü, birbirleriyle olan ilişkileri, tedavide kullanılacak olan ilacın seçilmesi ve temin edilmesinden hastaya tatbikine kadar karşılaştıkları sorunlar genel olarak incelenmiş ve bu incelemenin ışığı altında ideal ilaç tedavisinin özellik-

leri ve yukarıda anılan personelin ideal bir ilaç tedavisi sağlayabilmek için nasıl bir ekip çalışması ve organizasyon içinde bulunması gerektiği gelişmiş bir ülkeden örnekler verilerek ortaya konmak istenmiştir.

Burada «ideal» kelimesi ilacın en etkili ve uygun kullanımını vurgulamaktadır.

GEREÇ VE YÖNTEM

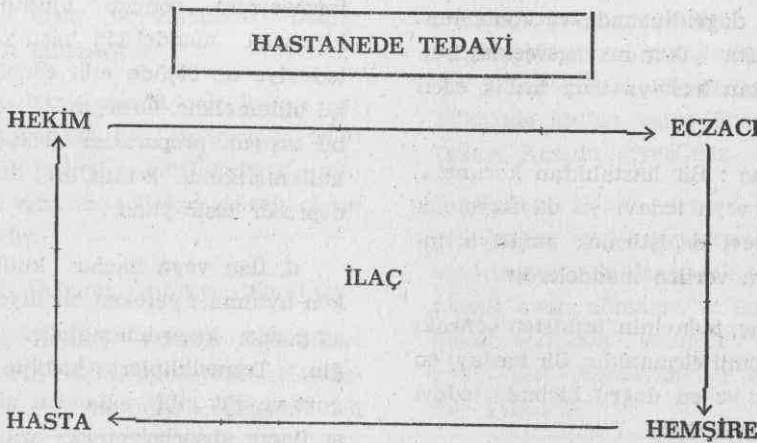
Hastaneler, hasta ve yaralıların, hastalıktan şüphe edenlerin ve sağlığı durumunu kontrol ettirmek isteyenlerin ayakta veya yatarak müşahade, muayene, teşhis, tedavi ve rehabilite edildikleri, aynı zamanda doğum yapılan, gerekli sıhhi ve fenni koşulları taşıyan kurumlardır. Hastane eczanesi ise yeterli sayıda eczacı ve yardımcı personelin çalıştığı, hastanede yatan ve ayakta tedavi gören hastalara ilaç sağ-

layan ve ilaç imal eden bir birim olarak tanımlanabilir.

Özellikle hastanelerde hekim-eczacı ilişkisi hastanın süratle iyileşmesini, dolayısıyla tedavinin başarısını etkileyen önemli bir faktördür. Bu ilişkide hekim ve eczacı mesleki yönden bilgili oldukları, olumlu ve sürekli bir diyalogu aralarında sağladıkları oranda başarılı olurlar.

Hastane tedavisinde başarıyı etkileyen diğer bir faktör olan hemşireyi de gözden uzak tutmamak gerekir. Hemşire de mesleki bilgisi, hastaya yaklaşımı, hekim ve eczacı ile kurduğu diyalog oranında başarılıdır ve tedaviye olumlu katkısı vardır.

Hekim, eczacı, hemşire ve hasta dörtgeni arasında sürekli irtibatı sağlayan, başka bir deyişle devreyi tamamlayan çok önemli bir eleman daha vardır ki, bu da ilaçtır. (Şekil 1)



Şekil 1

Bu elemanların geçerli tanımlarını ise şöyle yapabiliriz:

Hasta : Fiziki ve dimaği çalışmalarını sürdüremeyen, ruhsal-duygusal veya toplumsal-mesleki ilişkilerini cevaplandıramayan kişidir.

Hekim : İnsan organizmasında oluşan patolojik bir durumun bir takım tıbbi yöntemler kullanarak tipini belirleyen ve yine bir takım tıbbi yöntemler kullanarak bu patolojik hali ortadan kaldıran ve hastayı sağlığına kavuşturan kişidir.

Eczacı : İlacı yapısı ve etki mekanizması açısından iyi tanıyan, kontrolü ve sentezini yapabilen, hekimin tedavide uygun gördüğü ilacı hastaya en yararlı bir biçimde sunan, ilacın muhafazasını bilen, bütün bunların yanısıra genel bir sağlık bilgisine de sahip olan kişidir.

Hemşire : Hastanelerde ve tıbbi bakım merkezlerinde hekimin direktifi doğrultusunda ve kontrolünde hasta bakımını gerçekleştiren ve yatan hastaya ilacı tatbik eden kişidir.

İlaç : Bir hastalıktan korunma, teşhis veya tedavi ya da fizyolojik bir işlevi değiştirmek amacıyla insanlara verilen maddelerdir.

İlaç, tedavinin teşhisten sonraki en önemli elemanıdır. Bir hastayı en çabuk ve en doğru biçimde tedavi edebilmek için:

a. Doğru ve kesin teşhis konmalı.

b. Konulan teşhise ve hastaya en uygun ilaç veya ilaçlar seçilmelidir.

İlaçla tedavide başarılı olmak için şu noktalara dikkat etmek gerekir:

a. İlacın hastaya yararı yanında önemli bir zararı olmamalıdır. Hasta çok iyi incelenerek yalnızca tanısı konan hastalığa cevap verebilecek ilaçlar tercih edilmelidir. Bu durum özellikle yaşlılarda, çocuklarda ve sekonder bir rahatsızlığı olan hastalarda çok önemlidir.

b. Birden fazla ilaçla tedavi gerekiyorsa verilen ilaçlar arasına antagonist etki, sinerjik etki gibi durumların bulunup bulunmadığı çok iyi bilinmeli, buna göre uygun ilaç grupları birarada verilmelidir. Örneğin, Antiasidler ile Tetrasiklinler birlikte verildiğinde birbirlerinin etkilerini ortadan kaldırırlar.

c. İlaç ya da ilaçların biotransformasyonu sonucu oluşabilecek kimyasal maddelerin hastaya ve tedaviye ne ölçüde etki edebileceği iyi bilinmelidir. Örneğin, Nitro grubu taşıyan preparatlar uzun süre kullanıldığında kemik iliği üzerine depresör tesir yapar.

d. İlaç veya ilaçlar kullanılırken uyulması gereken bir diyet varsa gözden kaçırılmamalıdır. Örneğin, Tetrasiklinlerle birlikte yoğurt ve süt gibi gıdaların alınması ilacın absorpsiyonunu azaltmaktadır, psikotrop ilaçlarla birlikte alkol alınmamalıdır.

e. Verilen ilaç hasta tarafından kolaylıkla kullanılabilir bir farmasötik şekil olmalıdır. Örneğin, sürekli olarak kusan ya da yutma güçlüğü içinde olan bir hastaya oral preparat verilmesi tedavi yönünde hiç bir yarar sağlamaz.

f. İlaç kolay uygulanmalı, uygulama esnasında problem yaratmamalıdır. Özellikle oral preparatlar lezzet ve şekil bakımından hastanın isteyerek kullanacağı nitelikte olmalıdır.

İlacın satın alınması ve seçiminde de şu noktalara dikkat etmek gerekir:

a. Ambalajı iyi olmalıdır. Bu husus özellikle, ısı, ışık, rutubet geçirgenliği açısından çok önemlidir.

b. Stabl ve uzun süre depolamaya müsait olmalıdır.

c. Aynı farmakolojik etkiye sahip birden çok preparat içinde bilgince ucuzu tercih edilmelidir.

d. Satıcı firma ve fabrikası ile kolay ilişki kurulabilecek ilaçlar tercih edilmelidir.

e. Depolamada çok fazla yer tutmayacak bir farmasötik şekil olarak kolay nakledilebilmeli, nakliyat esnasında fireye müsait olmamalıdır.

f. Üretimi istikrarlı olmalıdır.

g. Benzer farmakolojik etkiyi gösteren ilaçlar içinde bilimsel araştırma ve yayınlar açısından en

olumlu görüneni tercih edilmelidir.

Tüm bu bilgilerin ışığı altında ideal tedaviye kullanılan ilaçların.

a. **Emniyetli**

b. **Ekonomik**

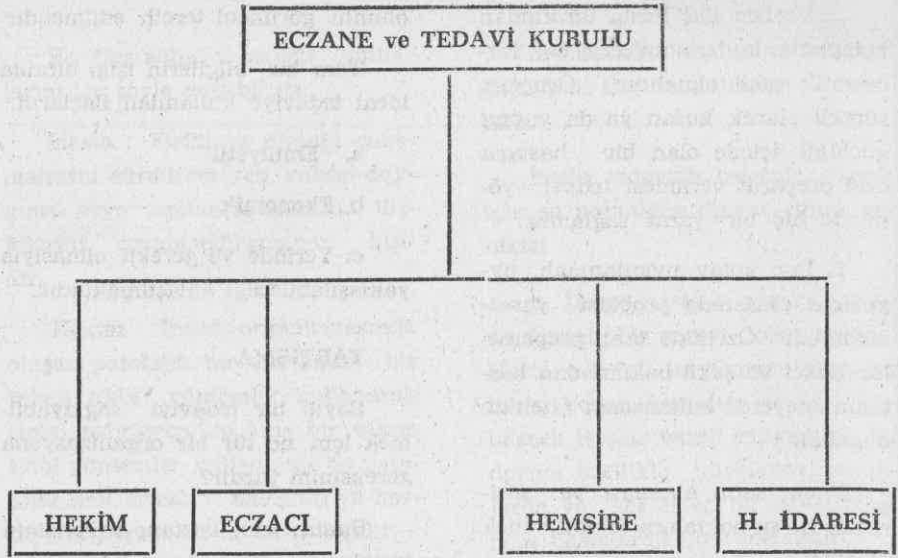
c. **Yerinde ve gerekli olmasıyla yaklaşılabileceği anlaşılmaktadır.**

TARTIŞMA

Böyle bir tedaviyi sağlayabilmek için ne tür bir organizasyona gereksinim vardır?

Bunun için, hastane tedavisinin temel elemanları olan hekim, eczacı ve hemşirenin belli bir bilgi düzeyinde, birbirleriyle sürekli diyalog içinde bir ekip çalışması yapması gereklidir denebilir. Fakat bu da yeterli değildir. Günümüzde ilaç sayısının ve tipinin artması, etkili, en kullanışlı ve en ucuz ilacın seçilmesini gerekli kılmaktadır. Böyle bir seçimin yapılabilmesi için de hekim eczacı, hemşire ve hastane idarecisinden oluşan özel bir ekibin çalışmalarına gereksinim vardır. Bu tür bir uygulama halen A.B.D. de bazı hastanelerde vardır. Yukarıda anılan ekibe Eczane ve Tedavi Kurulu diyebiliriz.

Tanım: Hekim, eczacı, hemşire ve hastane idarecisinden oluşan hastahanedeki kullanılacak ilaçların seçimi, satın alınması ve emniyetle kullanılmasında izlenecek mesleki prensipleri saptayan bir kuruluştur. (Şekil 2)



Şekil 2

Hekim, eczacı, hemşire ve hastane idarecisi bu kuruluşa niçin yer alırlar?

İlacın seçimi ve satın alınması ilk bakışta yalnızca eczacıyı ilgilendiren bir konu gibi görünüyorsa da hekim ilacı yazan ve hastada yarattığı etkiyi yakından izleyen kişidir. Eczacı gördüğü eğitim gereği ilaçları farmasötik özellikleri açısından kıyaslayabilir. İlacın klinik yönden kıyaslamasını ancak hekim yapabilir. Hemşire ilacı hastaya uygulayan ve bu uygulama esnasında ilaç ve hastadan gelebilecek problemlerle ilk karşılaşacak kişidir. Hastane idarecisi ise ilacın ekonomik yönü ile ilgilidir.

Eczane ve Tedavi Kurulu belirli aralıklarla toplanır. Toplantılara hekim başkanlık eder. Eczacı, sekreter, diğer iki eleman da üye ekibi

tamamlar. Çalışmalar sonucu alınacak kararlar tüm hastane bölümlerine bildirilir.

Eczane ve Tedavi Kurulunun başlıca görevlerini şöyle sıralayabiliriz:

a. Hastane için en iyi ilaçların seçimi (En ucuz, en etkili, en sakınlı).

b. Yeni çıkan ilaçların izlenmesi, bu ilaçlarla ilgili literatürün toplanarak düzenlenmesi.

c. Hastanede kullanılan ilaçlarla ilgili istenmeyen reaksiyonların yakından izlenmesi, tesbit edilmesi ve konuyla ilgili problemlerin en aza indirilmesi. Kurul bu amaçla bir form düzenler (şekil 3). Bu formlar hemşire istasyonlarından temin edilir, hastayı izleyen hekim tarafından doldurulduktan sonra kurula ve hastanenin Klinik Farmakoloji uz-

«ADVERSE» İlaç Etkisi Form Örneği

	Tarih
İlacın Adı	
Oluşan Reaksiyon Tipi	
Alınan Tedbir ve sonuç	
Hastanın;	
Yaşı	
Cinsiyeti	
İlaç kaynağı	
Takip eden hekim	
İMZA	

Şekil 3

manına gönderilir. Formlar özel olarak incelenir ve dosyalanır. Yapılan değerlendirmeler sonucu ilaç kullanırken ortaya çıkabilecek istenmeyen reaksiyonlara karşı tedbir alınır ve istenmeyen etkiler en aza indirilir.

d. Yanlış ve gereksiz kullanımı sonucu tehlikeli olabilecek ilaçlar için «otomatik kes» emri veren bir form düzenler ve bunu tüm bölümlere dağıtarak uygulanmasını sağlar. (Şekil 4).

e. İlk yardım ilaçları listesini düzenler ve gerekli yerlerde bulunmasını sağlar.

f. Hastane formülerinin hazırlanması ve dağıtımını sağlar.

Hastane formülleri, kurulun piyada bulunan çeşitli ilaçlar arasından hastaneye alınmasını uygun bulduklarını kapsayan bir kitapçuktur. Genel bilgiler, ilaçlar ve index bölümlerinden meydana gelir. İlaçlar farmasötik ve terapötik veya alfabetik sistemle sınıflandırılır.

OTOMATİK KES EMRİ FORM ÖRNEĞİ

Bütün NAKOTİK, SEDATİF, HİPNOTİK, ANTİKOĞULAN ve AN-TİBİYOTİK order'lar hastaya verilmeye başladıktan 48 saat sonra oto-matik olarak kesilir.

Devam etmek aşağıdaki şartlara bağlıdır.

- I — Hastayı takip eden hekim yeniden ilaç order'i verirse,
- II — Order'da kati doz belirtilmişse,
- III — İlaç verme zamanı order'da kati olarak belirtilmiş ise...

Şekil 4

Formülere giren bütün ilaçlar ge-nel kimyasal adıyla yazılır, patent adı kullanılmaz.

Her zaman bu kadar kapsamlı bir kitapçığın çıkarılması mümkün olmayabilir. Bu durumda formüller-den daha basit, kolay hazırlanabi-len ve onun yerini tutabilecek bir ilaç listesi hazırlanır. Bu listede: İla-cın genel adı, preparat şekli ve için-deki etken madde belli bir sınıflan-dırma ile yer alır.

g. Eczane bülteninin çıkarılma-sına nezaret eder ve bülteni çıkaran eczaneye yardımcı olur.

Eczane bülteni, Eczane ve Teda-vi Kurulunun rehberliğinde hasta-ne eczacıları tarafından çıkarılan, ilaçlar ve tıbbi malzemeler hakkın-daki yenilikleri personele ulaştır-mayı ve eğitici olmayı amaçlayan bir bilgi kaynağıdır. Giriş yazısı, başyazı, hastanede yeni kullanılma-ya başlanan ilaçlar hakkında bil-giler, Eczane ve Tedavi Kurulu ha-berleri ve genel konuları içerir. Tüm hastane bölümlerine dağıtımı yapı-lır.

İyi hazırlanmış bir formüller ve bülten eczaneye gelecek telefonla-

rın sayısını azaltır. Bunun yanısıra eczacının hastane içindeki itibarını artırır ve eczacılık ünitesi ile diğer üniteler arasında iyi bir iletişime neden olur.

Eczane ve Tedavi Kurulu'nu ya-pısı, amacı ve görevleri açısından böylece incelemiş olduk. Bu tür bir organizasyona başka bir örnek ola-rak İsveç hastanelerinde uygulanan sistemi verebiliriz:

Eczane ve Tedavi Kurulu İsveç hastanelerinde «İlaç Komitesi» (D-rug Committee adını almaktadır. İsveç hastanelerinde ilk İlaç Komi-teleri 1967 yılında kurulmaya baş-lanmıştır. Kuruluş amacı, farklı ilaç grupları içinde en stabl, en et-kili, en ucuz ve en emniyetli pre-paratın seçilerek kullanılmasıdır. 1960 lı yıllarda ilaçların özellikle te-ratojenik etkileriyle ilgili olarak ya-şanan trajik olaylar (Talidomit ola-yı) bu tür bir komitenin kurulma-sı gerekliliğini ortaya çıkarmıştır. Bu gün İsveç'te 130 hastaneden 100 tanesinde ilaç komitesi vardır.

Küçük hastanelerde bu komite yalnızca bir hekim ve bir eczacıdan oluşmaktadır. Büyük hastanelerde

buna ek olarak bir hemşire, bir klinik farmakoloji uzmanı ve bir tane de hastane idarecisi katılmaktadır. Nadir durumlar dışında bu komitede eczacı sekreter ve idari yönlendirici olarak görev yapar. Komitenin başkanı hekimdir.

İlaç Komitesi'nin başlıca görevleri şunlardır:

a. Tıbbi tedavide hastaya en uygun ilacın seçilmesi.

b. Hastaneye alınacak ilaçlarla ilgili bilgilerin bir liste halinde toplanması ve düzenlenmesi.

c. İlaçlarla ilgili yan etki raporlarının toplanması ve düzenlenmesi.

d. İlaç endüstrisi hakkındaki bilgilerin de ayrı bir liste halinde toplanması.

Yukarıdaki incelemelerin ışığında Eczane ve Tedavi Kurulu ya da İlaç Komitesi'nin başlıca amacının hastanede kullanılacak ideal ilacın seçiminde yol gösterici ve ilaçla ilgili konularda eğitimlik olduğu anlaşılmaktadır.

Böyle bir organizasyonun hasta, hekim, eczacı, hemşire ve hastane idaresine yararlarını şöyle özetleyebiliriz:

Hasta açısından: Rahatsızlığına ve durumuna en uygun ilaçla tedavi edilir. Gereksiz ilaç bombardımından, tedavide vakit kaybından, ve istenmeyen ilaç etkilerinden mümkün olduğunca korunarak ilacı en emniyetli bir biçimde kullanır.

Hekim açısından : Hastasına etkili bir tedavi sunma olanağı bulacak, bu tür bir ekip çalışması so-

nucu pek çok sorunu ortadan kal-kacağından hastaya daha çok zaman ayırabilecektir.

Eczacı açısından: Formüller ve bülten hazırlanmasında, kurul (komite) toplantılarında mesleki bilgilerini kullanma olanağı bulur. Hekimle birlikte tedaviye etkin bir biçimde katılır.

Hemşire açısından : İlacı daha iyi tanır. İlacın hastaya tatbiki esnasında ortaya çıkan problemlerin çözümü konusunda bilgi sahibi olur. Eczanenin çalışma sistemini öğrenirler. Bunun sonucu olarak eczaneden ilaç temininde karşılaş-tıkları güçlükler ortadan kalkar.

Hastane idaresi açısından: Eczaneye aynı etkiye sahip bir çok ilaç yerine en fazla bir kaç çeşit ilaç, en pahalı ilaç yerine mümkün olduğunca en ucuz ilaç önerileceğinden ilaç alımları daha ekonomik olacak, bu da hastane bütçesine olumlu yönde yansiyacaktır.

SONUÇ :

Sistem elemanları yeterli ve teknik olanakları vasat olan hastanelerde kurulması ve uygulaması güç olmayan bir sistem gibi görünmektedir. Ülkemizde net bir uygulaması yoktur. Böyle bir sistemin gelişmekte olan ülkelerde de belirli hastanelerden başlayarak uygulamasına geçilmemesi için bir neden yoktur. Uygulamaya eğitim hastanelerinden başlamak sisteme geçişte kolaylık sağlayacaktır. İlaçla ideal tedaviye yaklaşabilmek için yukarıdaki sistemi bir kalıp olarak

alıp % 100 uygulamaya gitmek şart değildir. İdeal ilaç tedavisinin temel bir ekip çalışmasıdır. Her hastane elemanlarının bilgisi, becerisi ve olanakları doğrultusunda kendi şartlarına uygun sistemi kurup uygulayabilir. Önemli olan ekip çalışmasına ve hastane elemanları arasında diyalogu sağlayacak bir organizasyona gitmektir. Böyle bir ekip çalışması boyutları ne olursa olsun ilaçla tedaviyi ideale yaklaştıracaktır.

KAYNAKLAR :

- 1 — Atabek, E.: Tıbbi Deontoloji Konuları, Yenilik Basımevi, İstanbul 1983.
- 2 — Karan, A.: Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Hastane Eczacılığı Ders Notları.
- 3 — Ström, S., Dabidson, B., Branstad, J. O.: Medical Care and Pharmaceutical Service in

Sweden, Paper Held at the 13th Annual ASHP Midyear Meeting, San Antonio, Texas, December 1978.

- 4 — Uzbay, İ.T.; Şengün, İ., Aksu, B.: Türkiye'de Günümüz Eczacılığının Deontolojik Açısından İncelenmesi, FABAD Farmasötik Bilimler Dergisi 9:1 Ankara 1984.
- 5 — Üstel, İ.: Türkiye Hastanelerinde Yatan Hastalara İlaç Sağlanması Kullandıkları İlaç Dağıtım Sistemleri Konusunda Bir Araştırma, Doçentlik Tezi. Ankara 1982.
- 6 — Üstel, İ.: Hacettepe Üniversitesi Hastanelerinde Çalışan Hemşirelerin İlaç Bilgisi Talepleri, Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi, 1 : 2, Ankara 1981.
- 7 — World Health Organization techn. Rep. Seri, 341, 7, 1966.

T.E.B. Yardımlaşma Sandığı Kredi Vermeye Başladı

Değerli Meslektaşlarım,

Yönetimi devraldığından beri TÜRK ECZACILARI BİRLİĞİ MERKEZ HEYETİ, üyelerinin sorunlarını çözerek birlik ve dayanışmalarını pekiştirmektedir. Eczacılık ile ilgili faaliyetlerinin yanısıra, gün geçtikçe zorlaşan ekonomik koşullar altında yaşam şartları güçleşen üyelerimizin ekonomik sorunlarını bir nebze olsun hafifletmeyi kendine şiar edinen Birliğimiz, üye odalarının çabalarını kendi çabalarıyla birleştirerek yardımlaşma sandığı'nı kurmuş ve geçtiğimiz aydan itibaren fiilen faaliyete geçirmiştir.

Durumun ciddiyetinin kavranmasıyla üye katılımında kısa sürede artışlar olmuş ve bugün üye sayısı binbeşyüzü aşan bir sandık haline gelmiştir. (1) Tüm talepte bulunanların (bekleme sürelerini doldurmayanlar hariç) (2) talepleri bekletilmeksizin karşılanmıştır. Bu bağlamda faaliyete geçildiğinden, bu yana, müracaatta bulunanlardan 13 kişiye istedikleri «Sosyal Yardım Kredisi» hemen verilmiş, «Eczane Açma Kredisi» talebinde bulunan iki ve «Zorunlu Hal Kredisi» için talepte bulunan bir kişininde de taleplerinin karşılanması için bekleme sürelerinin dolması beklenmektedir. Süre dolumunda talepleri bekletilmeksizin yerine getirilecektir.

Bilindiği gibi Yardımlaşma Sandığımızın daha da güçlenmesi, ai-

datını düzgün ödeyen üye sayısının artışıyla doğrudan orantılı olduğundan, tüm arkadaşların bu konuda hassas davranmaları gerekmektedir.

Birliğiniz, birliğimiz, gücünüz, gücümüzdür. Hepinize T.E.B. - MERKEZ HEYETİ adına saygı sevgi sunarım.

T.E.B. - MERKEZ HEYETİ

Genel Sayman

Ecz. Halük TARIM

(1) : Ankara Eczacı Odası 500'e yakın üyesiyle yardımlaşma sandığına üye olma yarışında başta gelen odalarımızdan birisidir. Bu açıdan bu odanın üyesi olarakta ayrıca son derece kıvançlıyım Ankara Eczacı Odası yönetimine ne kadar teşekkür etsem azdır.

(2) : Bazı yanlış anlamaları düzeltmek amacıyla şunu birkez daha belirtmekte fayda görüyorum. Birincisi, yardım talebiyle ilgili taleplerin direkt odalara yapılması gerekmektedir. İkincisi, talep edilecek krediler için gerekli meblağın, giriş aidatı 5.000,— TL haricinde olması gerekmektedir. Örneğin «Eczane Açma Kredisi» için gerekli birikimin giriş aidatı haricinde 60.000,— TL olması gerekmektedir. «Sosyal Yardım» haricindeki diğer kredilere hak kazanabilmek için birikim tarihinden itibaren üç ay beklemek gerekir.

Prostaglandinlerin Pankreas Dokusu Üzerine Etkileri

Canan NEBİGİL (*)

Bu derlemenin amacı, pankreas adacıkları üzerine Prostaglandin (PG) lerin etkilerini araştırmak, bunların fizyolojik olaylar ve Diabetes Melitus'daki rolleri ile ilgili hipotezleri değerlendirmektir.

PROTAGLANDİNLER VE BETA HÜCRELERİ

PG'lerin insülin salınımını etkilediği ilk kez 1968 yılında Breisser (1) tarafından gösterilmiştir. Bu konuda yapılan çalışmaların çoğunluğunda PG'lerin pankreasta sentez edildikleri saptanmıştır (2,3).

İnvitro ve insitü Deneyleler:

Johnson ve arkadaşları (4) PGE₁'in insülin salınımını artırdığını bildirmişlerdir. Aynı zamanda PGE₁'in adenilat siklazı aktive ederek bu etkiyi oluşturduğunu ileri sürmüşlerdir. İnsülin salınımını artırıcı etkilerinin görülebilmesi için

ortamda yüksek konsantrasyonda glikoz ve teofilin bulunması gerekmektedir. Bu maddeler aynı zamanda siklik adenosin mono fosfat (CAMP) düzeyini artırmaktadırlar. Bu durum insülin salınımını artırarak PGE'nin etki mekanizmasının CAMP aracılığı ile olduğunu göstermektedir.

Pek ve arkadaşları da izole fare pankreası üzerinde benzer bulgular elde etmişlerdir (5). Başka bir araştırmacı PGE₁'in intravenöz verilen glikozun düşük konsantrasyonlarında insülin salınımını artırdığını fakat glikozun yüksek konsantrasyonlarında insülin salınımını inhibe ettiğini göstermiştir (6). Köpeklerde laporatemiden sonra PGE₁'in i.v. infüzyonu sonucu pankreoduedonal vende insülin konsantrasyonunda bir artış, kan akımında ise azalma görülmüştür (7). PGE₁ infüzyonu sırasında pankreastan salınan insü-

(*) Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fak. Farmakoloji Anabilim Dalı

lin miktarında bir değişiklik söz konusu değildir. PGE₁'in infüzyonu sırasında insülin salınımında bir artış olmaması ve infüzyon bittikten sonra insülin salınımı, gerçekte PGE₁'in insülin salınımını inhibe ettiğinin bir kanıtıdır. Robertson köpeklerde PGE₁ (8) ve PGE₂ (9) infüzyonunun bazal insülin düzeylerinde bir azalmaya neden olduğunu ve glikoza bağlı olan akut insülin salınımını inhibe ettiğini göstermiştir. PGE₁ hem aorta torasika içine hemde i.v. infüze edildiğinde aynı sonuçlar elde edilmiştir. PGE₁'in aorta torasika içine verilmesinin nedeni PGE₁'in pankreatik artere gelmeden önce akciğerlerde yıkılmasını önlemektir. PGE infüzyonu sırasında hipotansiyon görülmesi insülin salınımında kateşolaminlerin ikincil bir etkisinin olabileceği kuşkusunu doğurmuştur. Deneyleerde fentolamin kullanarak alfa adrenerjik blokajın PGE₁'in insülin salınımı üzerinde ki inhibisyonunu etkilemediğini araştırmışlar, ve alfa adrenerjik blokaja karşın PGE₁'in insülin salınımını inhibe ettiğini göstermişlerdir (10). Kronik pankreatik fistülü olan sıçanlara PGE₂'nin 16-16 di metil esteri analogunun i.v. verilmesi ile bazal insülin düzeylerinde bir azalma görülmüştür (11). Aynı çalışmada PGE₂ analogunun sekretinin neden olduğu insülin salınımını da inhibe ettiği gösterilmiştir. Bu bulgular sekretinin insülin sanımı üzerinde ki etkisinin alfa adrenerjik aktividen bağımsız olduğu şeklindeki raporlara uygundur (12). Diğer yandan beta hücre-

lerinde PGE₁'in aktivasyonunu sağlayan aracının serotonin olabileceği düşünülmüş ve bu amaçla serotonin antagonisti olan metiserjio'in köpeklerde PGE₁ ile oluşan insülin salınımının inhibisyonunu ortadan kaldırdığı gösterilmiştir (13). Bunun tersi, yani PG sentez inyibitörü olan indometasinin verilmesi ile serotoninin insülin salınımını inhibe edici etkisinin değişmediği saptanmıştır. Bu veriler serotoninin beta hücreleri fonksiyonu nasıl etkilediği sorusunu gündeme getirir.

Normal insanlarda Yapılan Deneyler :

Normal insanlarda PGE₂ infüzyonu glikoza bağlı insülin salınımını inibe etmektedir (14,15). PGE₂ nin bu etkisi üzerine alfa adrenerjik blokörü fentolaminin hiç bir etkisinin olmadığı gösterilerek insanlarda da PG'lerin alfa adrenerjik aktiviteden bağımsız etki ettikleri kanıtlanmıştır (16). Yine normal insanlarda yapılan deneylerde protasiklinin insülin salınımı üzerinde bir değişiklik oluşturmadığı saptanmıştır. (17). Bir hipoteze göre diabette PGE₂ oranı metabolik değişikliklerden sorumlu olabilir.

Çalışmaların bir kısmında ise PG sentez inhibitörleri kullanılarak insülin düzeylerinde değişiklik olup olmadığına bakılmıştır. Sodyum salisilat normal insanlarda bazal insülin düzeylerini ve glikoza bağlı insülin salınımını artırmaktadır (18.) 4 gün süreyle ağızdan asetil salisilik asit alan insanlarda i.v. verilen glikoza karşı akut insülin

salınımında artış görülmüştür (19). Aynı şekilde ibuprofen de insülin salınımını artırmaktadır (20). Fakat indometasin ile yapılan çalışmalarda insülin düzeylerinde bir azalma saptanmıştır (21). Indometasin ile diğer PG sentez inhibitörleri arasında ki bu tersliğin nedeni açık değildir. Sonuçlardaki bu zıtlığın nedeni indometasinin cAMP'den bağımsız protein kinazı ve membrandan Ca iyonunun geçirgenliğini inhibe etmesine bağlı olabilir. Başka bir çalışmada oral yoldan verilen indometasinin 45 dakika içinde plazma glukozunda geçici bir artışa neden olduğu, glukoz infüzyonu boyunca sürekli hiperglisemiye oluşturduğu ve daha sonra ise glikoza bağlı insülin salınımını inhibe ettiği gösterilmiştir (22).

Diabetli İnsanlarda Yapılan Araştırmalar :

Diabetli insanlarda PGI₂'nin insülin salınımı üzerine hiç bir etkisinin olmadığı deneylerle saptanmıştır (23). Adult diabetli hastalarda glikoza bağlı akut insülin salınımı azalmıştır. Bu durum pankreasın beta hücrelerindeki defekte veya endojen faktörler tarafından normal fonksiyonun baskılanmasına bağlı olabilir. Endojen maddelerden biri olarak PG'ler akla gelmektedir. PG inhibitörleri ile yapılan çalışmalarda diabetlilerde sodyum-salisilat glikoza bağlı insülin salınımında iki fazlı bir etki göstermiştir. İlk fazla glikoza bağlı insülin salınımındaki açık kapanırken, ikinci fazda insülin salınımı 4 katına

çıkmıştır (24). PG inhibitörlerinin akut insülin salınımı üzerindeki düzenleyici etkileri i.v. verilen glikoz dozuna bağlıdır. Sodyum salisilat gibi asetil salisilatında insülin salınımını artırdığı gösterilmiştir (25). İlginc olan salisilatların diabetiklerdeki bu etkileri yani idrarda glikoz düzeylerini azalttığı 1876 da Ebstein tarafından da yayınlanmış olmaktadır (26).

PROSTAGLADINLER VE ALFA HÜCRELERİ :

Beta hücreleri üzerinde PG'lerin etkileri ile ilgili çalışmalar karşılaştırıldığında alfa hücreleri konusunda yapılan çalışmaların sınırlı olduğu görülmektedir. Bununla birlikte PGE₂'nin glukagon salınımını artırdığını gösteren çalışmalarda vardır. İzole sıçan pankreasında PGE₂ ile glukagon salınımının uyarıldığı saptanmıştır (15). Başka bir çalışmada ise alfa blokörü verilmiş sıçanlarda PGE₂ infüzyonunun yine glukagon salınımına neden olduğu gösterilmiş, böylece PGE₂'nin bu etkisinin alfa adrenerejik aktiviteden bağımsız olduğu kanıtlanmıştır (10). PG sentez inhibitörleri ile yapılan çalışmalarda alfa hücrelerinin fonksiyonunda değişikliklerde oluşturdukları bulunmuştur. Örneğin arginin ve noradrenaline bağlı insülin salınımını azaltmışlardır.

PROSTAGLADINLER VE DİABETES MELLİTUS

Diabetiklerde azalan insülin salınımı ve glikoza toleransın geliş-

mesindeki düzensizliğin patogenezi-
sinde endogen PGE'lerin bilinen
rollerinden biri, bir kaç şekilde
açıklanabilir. Diabetiklerde PGE gli-
koza bağlı insülin salınımını azal-
tırken PG sentez inhibitörleri insü-
lin salınımındaki boşluğu doldu-
rur. PGE ve adrenalinin ortak özel-
likleri her ikisinde insülin salını-
mını engeller. Diğer yandan diya-
betlilerin trombositlerinin normal
insanlara oranla daha fazla PGE₂
içerdiği saptanmıştır (27). Bu bulgu-
da diabetlilerde insülin salınımını
baskılayıcı faktörlerden birinde
PG'ler olabileceği düşüncesini doğ-
rulayıcı yöndedir.

GÜNÜMÜZDE VE GELECEKTEKİ GEREKİNİMLER :

Prostaglandinlerin pankreas ada
cık fonksiyonları üzerindeki rolle-
ri ile ilgili yanıtlanmamış bir çok
soru vardır. Bununla birlikte spe-
sifik PG sentez inhibitörlerinin ge-
liştirilmesine gereksinim vardır. PG
lerin etki mekanizması nasıldır? PG
sentez inhibitörlerinin ketoasidoza
etkileri nelerdir? Bu soruların yanı-
tı alfa, beta, ve delta hücrelerini
ayırarak tekniğin gelişmesi ile bir-
likte bu hücrelere PG'lerin bağlan-
ma yetenekleri saptandığında veri-
lebilecektir.

KAYNAKLAR

- 1 — Bressler, R., Vargas-Cordon,
M., Levovitz, H.: Tranilcypro-
mine a potent insulin secreta-
quQue and hypoglycemic
agent, Diabetes 17: 617, 1968.
- 2 — Hammdzic, M., Malik, K. U.;
Prostaglandins and adrenergic
transmission of isolated per-
fused rat pancreas. Am. J.
Physiol. 232: 201, 1977.
- 3 — Metz, S.A., Fu gimoto, W., Ro-
bertson R.P.: Sodium salicy-
late partially revere ses alp ha
adrenerjik inhibiton of insulin
release. Clin. Res. 27: 373A,
1979.
- 4 — Johnsen, D.G., Fugimeto, Y.,
Williams, R.H.: Enhanced re-
lease of insulin by prostaglan-
dins in isolated pancreatic is-
lets. Diabetes, 22: 658, 1973.
- 5 — Pek, S., Tai, Tong-Yuan., Els-
ter. A.: Stimulatory effects of
prostaglandins E₁, E₂ and F₂
on glukagon and insulin relea-
se invitre. Diabetes 27: 801,
1978.
- 6 — Burr, I.M., Charp, R: Effects
of PGE₁ and epinephrine on
the dynamics of insulin release
invitro. Endocrinology. 94: 835,
1977.
- 7 — Lefebre, P.J., Luyckx, A.S.:
Stimulation of insulin secre-
tion after PGE₁ in the anest-
hetized dog. Biochem. Phar-
macol. 22: 1773, 1973.
- 8 — Robertson, R.P., Gavareski, D.
J., Porte, D., Bierman, E. L.:
İnhibition of invivo insulin
secretion by prostaglandin E₁.
J. Clinö. Invest. 54: 310, 1974.
- 9 — Robertson, R.P.: Invivo insu-
lin secretion PG and adrener-
jik interrelationships. Pros-
taglandins. 6: 501, 1974.

- 10 — Sacca, L., Perez, G., Rengx, F., Pascucci, I: Reduction of circulation insulin levels during the infusion of different PGS in the rat. *Acta. Endocr.* 79: 266, 1975.
- 11 — Dodi, G., Santore, M.D., Jofte, B.M.: Effect of a synthetic analogue of PGE₂ on Exocrine and endocrine pancreatic function the rat. *Surgery* 83: 206, 1976.
- 12 — Lerner, R.L., Porte, D.J.: Studies of secretin-stimulated insulin responses in man. *J. Clin. Invest.* 51: 2205, 1972.
- 13 — Robertson, R.P., Guest, R.J.: Reversal by methysergide at inhibition of insulin secretion by PGE in the dog. *J. Clin. Invest.* 62: 1014, 1976.
- 14 — Robertson, R.P., Chen, M.: A role for PGE in defective insulin secretion and carbohydrate intolerance in diabetes mellitus. *J. Clin. Invest.* 60: 747, 1977.
- 15 — Giugliane, D., Tarella, R.: PGE₁ inhibits glucose induced insulin secretion in man. *Prostagland. med.* 7: 165, 1978.
- 16 — Giugliano, D., Tarella, R., Sgambato, S., Onouria, F.: Effects of Alpha and Beta-adrenergic inhibition and somatostatin on plasma glucose, free fatty acids, insulin, glucagon and growth hormone responses to PGE₁ in man. *J. Clin. Endocrinol metab.* 48: 302, 1979.
- 17 — Robertson, R.P., Baylink, D., Metz, S.A., Comings, K.B.: Plasma UGE in patients with cancer with and without hyperglycemia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 43: 1330, 1976.
- 18 — Field, J.B., Boyle, C., Remer, A.: Effects of salicylate infusion on plasma insulin and glucose tolerance in healthy persons and mild diabetics. *Lancet* 1: 1191, 1978.
- 19 — Micossi, P., Pontiroli, A.E., Baron, S.H., Tamayo, R. L., Lengel, F., Bevilacqua, M., Raggi, U., Norbiato, G., Foa, P.P.: Aspirin stimulates insulin and glucagon secretion and increases glucose tolerance in normal and diabetic subjects. *Diabetes.* 27: 1196, 1978.
- 20 — Chen, M., Robertson, R. P.: Effects of PG synthesis inhibitors on human insulin secretion and carbohydrate tolerance: Prostaglandins. 18: 557, 1979.
- 21 — Syvalathi, E.K.G.: The effect of indomethacin on serum growth hormone immunoreactive insulin and blood glucose levels of young adult males. *Int. J. Clin. Pharmacol* 1. 10: 111, 1974.
- 22 — Radomirov, R., Petkov, V.: Indomethacin and aspirin influences on the contractile effects of PGE₁ on guinea-pig ileum at different Ca⁺⁺ concentrations. *C.R. Acad. Bulg. Sci. Sci.* 30: 75, 1977.

- 23 — Patrona, C., Pugliese, F., Ciabattoni, G.: Prostacyclin does not affect insulin secretion in humans. *Prostaglandins*. 21: 379. 1981.
- 24 — Chen, M., Robertson, R.P.: Restoration of the acute insulin response by sodium salicylate. *Diabetes* 27: 750, 1978.
- 25 — Guigliano - D., Cacciapueti, F., Varricchie, M: acetylsalicylic acid augments insulin and c-peptide responses to arginine in diabetes mellitus. *Prostag. Med*, 2: 109-10, 1979.
- 26 — Ebstein, W: Zur therapie des diabetes mellitus insbesondere uber die anwendung des salicylsauren natron bei dembelmen. *Klin. Wechensechr*. 13: 337, 1876.
- 27 — Haulska, P.V., Lung, D., Colwell, J. A: Increased synthesis of PG-like material by platelets from patients with diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med*. 297: 306-1977.

Biyoyararlılık: Tanımı ve Türkiye Açısından Önemi

Prof. Dr. Gül AYANOĞLU (*)

Mesleğimiz gereği hepimiz zaman zaman bazı ilaçların etkisiz olduğuna dair yakınmalar duymakta veya Türkiye'de karşılığı bulunan bazı müstahzarlar yerine, imkanı olan kişilerin Batı ülkelerinde pazarlanan müstahzarları kullanmayı yeğlediğine ve bunların daha etkili olduğunu iddia ettiğine şahit ol-maktayız. Hatta bazı yerli müstahzarların aktif madde içerdiğinden şüphe duyulduğu bile dile getiril-mektedir. Yabancı ambalajlı ilacın daha «cazip» olduğu akla gelebilir, kaldı ki ben hiç bir üretici firmanın bilinçli olarak müstahzarına eti-ketteki miktarın altında aktif mad-de koyabilecek kadar toplum sağ-lığını hiçe sayabileceğine inanmak istemiyorum. Ancak müstahzarda belli miktar aktif madde bulunma-sı, ilaç hastaya verildiğinde bunun tamamının etkili olacağı anlamına gelmez.

İşte «biyoyararlanım» sorunu bura-da ortaya çıkmaktadır ve burada üretilmiş ilacın daha etkili olabil-mesinin nedeni de budur. Gelişmiş Ülkelerde biyoyararlanım sorunu-nun önemi anlaşılmış olduğundan üreticiler bütün müstahzarları, hat-ta bir müstahzarın her serisi için gerekli testi yapmakta, kendi pres-tijini korumak için bunun şart ol-duğuna inanmaktadır. Ayrıca dev-let de müstahzarların in vitro ve in vivo yararlanım testlerinin yapılmış olması koşulunu getirmektedir. Ülkemizde ise bu testlerin yapılma-sı bir yana, biyoyararlanım kav-ramı yeni yeni duyulmaya, anlaşıl-maya başlanmıştır.

Burada biyoyararlanımla ilgili temel öğeleri kısaca vermeye çalışacağım.

Biyolojik yararlanım, fizyolojik yararlanım veya kısaca biyoyararlanım bir ilacın uygulanan doza

(*) H. Ü. Eczacılık Fakültesi. Farmakoloji Anabilim Dalı.

şeklinden ne hızla ve ne oranda absorplandığını gösteren bir kavramdır.

İlacın etki gösterebilmesi için etki yerinde belli bir eşik düzeyin üzerinde bulunması gerekir ki buna minimum etkili konsantrasyon (MEK) diyoruz. Dokulardaki ilaç kandaki ilaçla bir difüzyon dengesi halinde bulunduğu için etki yerindeki MEK'a tekabül eden bir minimum etkili kan konsantrasyonu vardır. İlaçla tedavi sırasında MEK üzerinde kan düzeylerini sağlayacak doz rejimi uygulanır. Ancak bu doz hesaplanırken verilen dozun tamamının absorplanacağı varsayılmaktadır. Oysa, absorpsiyonu gerektiren bir yolla (özellikle oral veya rektal yoldan) sistemik etki sağlamak üzere ilaç verildiğinde dozun tamamı absorplanmadığı veya absorpsiyon yeterince hızlı olmadığı için beklenen etki sağlanamayabilir. Bu durum biyoyararlanım sorununun esasını oluşturmaktadır.

Bir dozaj şeklinin en önemli özelliği, içerdiği aktif maddeyi etki yerine beklenen farmakolojik etkiyi oluşturmaya yeterli hız ve düzeyde ulaştırmak olmalıdır. Buna göre, kimyasal eşdeğerlik her zaman biyo-eşdeğerliliği ifade etmemektedir. Aynı aktif maddeyi aynı miktarda içeren çok sayıda müstahzar bulunabilir, bunlar kimyasal olarak eşdeğer sayılmaktadır. Ancak ilacın bu müstahzarlardan absorplanma hız ve oranı çoğu kez değişkenlik göstereceğinden bunların biyolojik ve terapötik yönden eşdeğer olduğu söylenemez. Bu ne-

denle de beklenen tedavinin sağlanabilmesi için sadece uygun ilacın seçimi değil, aynı zamanda biyoyararlanımı en iyi olan müstahzarın seçimi özellikle önem taşımaktadır.

Biyoyararlanımda gözlenen değişkenlikler çok çeşitli faktörlerden kaynaklanabilir. Bunları hasta ile ilgili faktörler ve dozaj şekli ile ilgili faktörler olarak iki grupta toplayabiliriz:

a) Hasta ile ilgili faktörlerden ilacın aç veya tok karına alınması, absorpsiyonu etkileyen diğer ilaçlarla birlikte alınması, ilacın uygun aralarla, zamanında ve önerilen dozlarda alınması gibi hususlar hekim ve/veya hasta tarafından kısmen kontrol edilebilir. Yaş, hastalık durumu, genetik faktörler, gastrointestinal fizyoloji gibi faktörler ise kontrol edilemese bile gözönünde bulundurulabilir.

b) Seçilen dozaj şekli (ilacın suspansiyon, kapsül, tablet veya başka şekil içinde bulunması) yanında bu dozaj şekli ile ilgili faktörler biyoyararlanımı önemli derecede etkiler. Bunlar arasında ilacın kristal şekli, partikül büyüklüğü, kimyasal şekli gibi fizikokimyasal özellikleri, kullanılan dolgu maddelerinin cinsi ve miktarı, hazırlama tekniği gibi hususlar sayılabilir. Bu nedenle sadece farklı firmalar tarafından imal edilen müstahzarlar arasında değil, aynı firmanın imal ettiği farklı seri numaralı müstahzarlar arasında bile biyoyararlanım farklılığı görülebilmektedir.

Bir müstahzarın terapötik veya biyolojik yararlılığının, sağladığı

ğı klinik etkinin ölçülmesi suretiyle bir standarda karşı değerlendirilmesi ideal olan durumdur. Ancak klinik cevabın doğrudan nicel olarak değerlendirilmesi genellikle zordur ve bu nedenle dolaylı bir değerlendirme yapılması tercih edilir. Bugün, kimyasal eşdeğerliği olan müstahzarlardan biyoyararlanımı karşılaştıran biyo eşdeğerlik çalışmaları ilaç formülasyonlarının terapötik eşdeğerliğini saptamak için uygun bir yöntem olarak kabul edilmektedir.

In vivo biyoyararlanım testi yapılırken söz konusu müstahzarlardan yararlanım bir standart ile karşılaştırılır. Standart olarak ilacın aynı dozda i.v. yoldan uygulanması ile sağlanan vücut düzeylerinin kullanılması idealdir, zira i.v. uygulama hiç bir biyoyararlanım sorunu arz etmez. Fakat bu her zaman mümkün olmadığından, ilacın per oral verilen uygun bir çözeltisi veya yararlanımı çok iyi olduğu kabul edilen bir müstahzarı standart olarak kullanılabilir. Burada eşit miktar aktif maddeyi içeren müstahzar veya standardın çift körlü çaprazlama (double blind crossover) metoduna göre belli sayıda deneye verilmesini takiben ilacın en az 5 yarı ömrü süresince sağlanan kan düzeylerinden veya idrarla atılan kümülatif ilaç miktarından biyoyararlanım değerlendirilmesi ne geçilir.

Genellikle kan düzeyleri kullanılarak daha iyi bir değerlendirme yapılabilir. Burada önemli olan üç parametre vardır:

a) Zamana karşı kan ilaç düzeylerini veren eğri altında kalan total alan Absorplanan total ilaç miktarını gösterir. İki farklı müstahzara ait eğri altındaki alanın aynı olması bunların eşit oranda absorplandıklarını gösterir. İdeal olan iki eğrinin birbirinin üzerine düşmesidir; eğrilerin şeklinin farklı olması absorpsiyon hızlarının farklı olduğuna işaret eder.

b) Ulaşılan doruk ilaç konsantrasyonu: Kural olarak ilacın etki şiddeti plazma düzeyleri ile orantılı olarak arttığı için bu düzey ilacın ne derece etkin olacağını gösterir. Müstahzardan absorpsiyon ne kadar hızlı ise doruk o kadar yüksek olur.

c) Doruk düzeye ulaşılması için geçen süre: İlacın absorpsiyon hızının göstergesidir. Genel olarak bu sürenin kısa olması istenir. İlacın yavaş absorplanması halinde, absorpsiyon her zaman değilse bile çoğunlukla tam değildir.

Tablet, draje gibi katı dozaj şekillerine in vitro şartlarda uygulanan dağılma ve çözülme testleri in vivo biyoyararlanım hakkında bir fikir verebilir, fakat yeterli değildir. Halen in vivo koşulları tam olarak sağlayan ideal bir in vitro çözünürlük testi bulunmadığı için ve diğer nedenlerle, çoğu kez in vitro testlerinin sonuçları ile in vivo biyoyararlanım arasında iyi bir korelasyon bulunmaz.

Müstahzarları biyoyararlanım veya terapötik eşdeğerlik yönünden problem arzeden ilaçlar incelendiğinde şu ortak özelliklerinin olduğu

görülür.

- a) Dar bir tedavi indeksi,
- b) Zayıf veya değişken çözünürlük
- c) Ciddi hastalık hallerinde kullanılması

Özellikle tedavi indeksi dar olan ilaçların müstahzarlarının biyoeşdeğerliği önem taşır; zira herhangi bir nedenle kullanılan müstahzarın değiştirilmesi istenen etkinliğin sağlanmamasına veya aksine, biyoyararlanımı daha fazla bir müstahzara geçildiğinde toksite görülmesine yol açabilir. Bu ilaçlar arasında kardiyak glikozitler, antiaritmik ilaçlar, antikonvülsan ilaçlar, oral hipoglisemikler ve lityum sayılabilir. Fazla biyoyararlanım problemi arzettiği bilinen ilaçlar arasında digoksin, difenilhidantoin, griseofulvin ve tetrasiklinler sayılabilir.

İlaçla tedavinin arzu edilen sonucu vermesi için biyoyararlanım bu derece de önem taşırken, ne yazık ki ülkemizde ilaçların kabul edilebilirlikleri sadece T.K.'de verilen dağılma ve çözünme testlerine uygun olup olmamaları üzerinden değerlendirilmekte, in vivo yararlanımları incelenmemektedir. Oysa bugüne kadar Türk piyasasındaki bazı müstahzarlar ile yaptığımız biyoyararlılık çalışmaları, ilaç piyasasının denetimi ve halkın sağlığı için in vivo çalışmaların da yapılmasının gereğini ortaya koymaktadır.

Yaptığımız çalışmaları şu şekilde sıralayabiliriz:

- a) Biri enterik kaplı, diğeri ise

tamponlanmış olan iki salisilat müstahzarından yararlanım Aspirin tableti standart olarak kullanılmak suretiyle incelendi (1). Bulgularımız ilginçtir, zira daha çabuk çözünecek daha çabuk absorplanması amacıyla hazırlanan ve böylece mide mukozasını daha az tahriş etmesi beklenen tamponlanmış salisilat müstahzarı hem Aspirin tabletinden daha yavaş absorplanmıştır, hem de biyoyararlanımı ancak enterik kaplı tablet kadardır. Kıcası, tamponlanmış tablet hazırlanmadan kaynaklanan bazı faktörler nedeniyle amaca uygun bir müstahzar olmayıp normal Aspirin tabletine bir üstünlüğü bulunmadığı söylenebilir. Enterik kaplı tabletin absorpsiyonunun yavaş ve biyoyararlanımının Aspirinden düşük olması ise beklenen bir husustur. Haliyle absorpsiyon oranının % 70 den fazla olması tercih edilirdi, fakat enterik kaplı tabletlerden biyoyararlanımın hiç bir zaman % 100 hatta % 90 ulaşmadığı genelde kabul edilmektedir.

- b) Üç ampisilin müstahzarından yararlanımı incelediğimizi diğeri bir çalışmada (2) bunlar arasında biyoyararlanım yönünden anlamlı bir fark bulunmadığı, ancak anhidr ampisilin içeren müstahzarın diğerlerine göre daha çabuk absorplandığı gözlenmiştir.

- c) Asetaminofen tabletleri ise hem farmasötik açıdan, hem de in vivo biyoyararlanımları yönünden incelenmişlerdir (3). Bu müstahzarlardan birinin dağılma ve çözünme zamanı diğeri ikisine göre çok

uzun olup TF 1974'ün şartlarına da uymamaktadır. Ancak her üç tabletten de biyoyararlanımın birbirine çok yakın ve hemen hemen tam olduğu gözlenmiştir. Bu bulgular da in vitro dağılma ve çözünme testlerinin in vivo yararlanımın bir göstergesi olamayacağını kanıtlar.

Çalışmalarımızın sayısı fazla olmamakla beraber, Türk ilaç piyasasındaki müstahzarların değerlendirilmesi için in vivo biyoyararlanım çalışmalarının gereğini ortaya koymaktadır. Hiç değilse hayvan çalışmaları yapılmalıdır. Ancak hayvan çalışmaları insandaki biyoyararlanımın yeterli bir göstergesi değildir.

Meslektaşım Sayın Doç. Dr. İ. Kanlık'ın ülkemizde insanlarda bu tip çalışmaların yapılamayacağı düşüncesine (4) katılmıyorum. Yeni ilaçların geliştirilmesi ile ilgili çalışmaların yapılmasına ben de kesin olarak karşıyım. Ancak ülkemizde ruhsatlandırılmış ve uzun yıllardır kullanılmakta olan ilaçların biyoyararlanımlarının tanınlanmasının gereğine inanıyorum. Sakıncalı bir durum yoksa (alerjik reaksiyon oluşturabilecek ilaçlar, terapötik indeksi dar olan veya bağımlılık yapan ilaçlar, antineoplastikler gibi toksisitesi fazla bileşikler ve benzeri bazı sakıncalı ilaçlar da olduğu gibi) bunların en az bir iki hafta aralarla 2 veya 3 kez tek bir terapötik dozda kullanılmalarında etik bir sorun bulunmadığı kanısındayım. Zaten denek olan kişilere çalışmanın şartları ve ilacın ola-

sı etkileri bildirilmekte ve kendisinin onayı alınmaktadır. Nitekim biz de yaptığımız araştırmalarda denek olarak fakültemiz akademik personelinin kullandık ve arkadaşlarımız bilinçli ve istekli olarak bu çalışmalara katıldılar. Şunu da belirtmek gerekir ki, bu çalışmaların ülkemizdeki tüm müstahzarlara uygulanabilmesi için gerekli etik mevzuatın hazırlanması gerekmektedir.

Günümüz şartlarında konunun önemini bilen az sayıdaki bazı ilaç firmaları müstahzarları ile ilgili biyoyararlanım çalışmalarını yurt dışında yaptırmakta veya patentini aldıkları müstahzarın esas firma tarafından yaptırılmış biyoyararlanım çalışması sonuçlarını aynen kabul etmektedirler. Bu yaklaşımlar hiç çalışma bulunmamasından iyi olmakla beraber tam güvenilir değildir. Zira toplumlar arasındaki genetik farklılıklar biyoyararlanımı değiştirebileceği gibi, imalattan kaynaklanan farklılıklar (örn. tablet basım kuvveti, dolgu maddelerindeki farklılık gibi) da biyoyararlanımı etkileyebilir.

Biyoyararlanım çalışmaları elde edilen sonuçların güvenilirlik derecesi bazı şartların yerine getirilmesine bağlıdır. Bunları şöyle sıralayabiliriz:

- 1) Denek sayısı ve denek seçimi,
- 2) Deney şartlarının homojen olması,
- 3) Standardın iyi seçilmesi,
- 4) Numunelerdeki ilaç miktarını en duyarlı şekilde tayin edecek metodun seçimi ve uygulanması,

5) Bulguların uygun metotla hesaplanarak istatistik değerdendir-melerin yapılması,

6) Sağlanan in vivo biyoyararlılık değerdlerinin in vitro çözdünürlük testleri ile karşılaştırılması.

Bu koşulları sağlamak için gerekli anabilim dalları (farmakoloji, farmasötik teknoloji ve analitik kimya) Eczacılık Fakültelerinde bir arada bulunduğu; eczacılığın ilaçla ve müstahzar şekli ile ilgili tüm ayrıntıları en iyi bilen, değerdendirilen meslek olması nedeniyle biyoyararlanım çalışmalarının yürütülmesi için en iyi ortam Eczacılık Fakülteleridir. Ancak ilaçların yan etki veya diğerd istenmeyen etkilerine karşı kişinin gözetim altında bulundurulabilmesi, kan örneklerinin alınması için bir hekim veya daha iyisi (klinik farmakoloji klinikleri henüz kurulmadığına göre) bir iç hastalıkları kliniğı ile iş birliğı yapılması uygun olacaktır.

Ülkemizde sağlık problemlerine daha iyi yaklaşabilmek ve ilaçla tedavinin daha yararlı biçimde yapılabilmesi için biyoyararlılık konusuna bundan böyle daha fazla önem verilmesini dilerim.

KAYNAKLAR :

1) S. Uma, G. Ayanoglu: Üç değerdşik tipte Salisilat müstahzarından biyoyararlanım. FABAD. Farmasötik Bilimler Dergisi, 6: 36, 1981.

2) S. Uma, G. Ayanoglu, M. Tunçer: Türkiye'de sentez edilen ampisilinden hazırlanan bazı müstahzarların biyoyararlanım yönünden incelenmesi. FABAD Farmasötik Bilimler Dergisi, 7: 136, 1982.

3) S. Hekimoğlu, G. Ayanoglu, A. A. Hıncal. Türk ilaç piyasasındaki üç asetaminofen tabletinden biyoyararlanımın karşılaştırılması. II. Uluslararası Farmasötik Teknoloji Simpozyumu, S. 138, 1984.

4) İ. Kancık, Biyoyararlılık: Yöntem ve Uygulanabilirlik. Ankara Eczacı Odası Bülteni, 7: 130, 1985.

Genel bilgi için başvurulabilecek kaynaklar :

1) M. Gibaldi, Biyofarmasötik ve Klinik Farmakokinetik. çeviren: Gül Ayanoglu. S: 5-9 Bölüm 2, 3,4,5.; 1981 Nazım Terzioğlu Baskı Atölyesi, İstanbul.

2) Principles and Perspectives in Drug Bioavailability, Ed. j. Blanchard, R. j. Sawchuk, B.B. Brodie, 1979, S. Karger, Switzerland.

3) Current Concepts in the Pharmaceutical Sciences. Biopharmaceutics. Ed. j. Swarbrick, Bölüm 6. Lea and Febiger, Philadelphia, 1970.

4) The Bioavailability of Drug Products, The APhA Bioavailability Pilot Project. American Pharmaceutical Association, Washington DC 1973.

Tropikal Hastalıklar Tropikal Mantar Enfeksiyonları

Çev. Ecz. Sevgi YILDIZ (*)

DERMATOFİT ENFEKSİYONLARI

Dermatofit enfeksiyonları, derinin dış keratenize tabakasına «Stratum Corneum» ve saç, tırnak gibi bundan türeyen yapılara yerleşen küf mantarlarının neden olduğu enfeksiyonlardır. Bu enfeksiyonlar, insan (anthropophilic), hayvan (zoophilic) veya toprak (geophilic) kaynaklı olabilirler. İnsaadaki hayvansal kaynaklı ringworm enfeksiyonları sıklıkla enflamatuvar iken, anthropophilic enfeksiyonlar genellikle kroniktirler ve enflamasyona neden olmazlar. Dermatofit veya ringworm enfeksiyonları tüm tropikal bölgelerde yaygındır. Tropik iklimlerde görülen enfeksiyonların tersine, ki buralarda baskın şekil Tinea Pedis'tir (Atlet Ayağı), ılıman iklimlerde Ti-

nea Corporis (Vücut), Tinea Cruris (Kasık) ve Tinea Capitis (Kafa derisi) baskın olan enfeksiyon şekilleridir.

Dermatofit enfeksiyonları, inhibitör boya kombinasyonlarından, Stratum Corneum'un dökülmesini sağlayan keratolitik bir ajan olan Benzoik asit merhemlerine ve daha spesifik antifungallere kadar çok sayıdaki değişik tedavi metodlarına cevap verirler. Spesifik antifungalardan bazıları Tablo I. de gösterilmiştir. Topik ajanlar normal olarak, kısıtlı ölçüde ringwormlar için kullanılırlar ve genellikle enfeksiyon bölgesine bağlı olarak 3-6 hafta, süreyle, günde 2 kez uygulanırlar. Oral tedavi, tırnakların veya kafa derisinin rezistan ve yaygın enfeksiyonlarında veya dermatofit enfeksiyonlarında kullanılır.

(*) Pharmacy International April 1985'den çevrilmiştir.

TABLO I Antifungal İlaçlar

Sınıf	İlaç	Uygulama
İmidazoller	Klortrimazol	Topik
	Mikonazol	Topik, IV
	Ekonazol	»
	Ketakonazol	»
	İsokonazol	Topik, Oral
	Bifonazol	»
	Tiokonazol	»
Polienler	Amfoterisin-B	Topik, IV
	Nistatin	»
	Natamisin	»
Diğerleri	Flusitozin	Oral, IV
	Griseofulvin	»
	Tolnaftat	Topik
	Siklopiroksolamin	»
	Haloprogin	»

Oral İantifungallerin kullanılmasıyla görülen yan etkiler Tablo II de gösterilmiştir.

TABLO II Oral/p.o antifungallerin en önemli yan etkileri

GRİSEOFULVİN	Bulanti, dispepsi, baş ağrısı Daha önce ilaçla temas etmemiş hastalarda akut intermitan porfiri
KETOKONAZOL ^a	Bulanti, baş ağrısı, jinekomasti, hepatit (nadiren)
MİKONAZOL	Anaflaksi, tromboflebit, ventriküler taşikardi
FLUSİTOZİN ^b	Diyare, kemik iligi depresyonu, hepatit
AMFOTERİSİN	Halsizlik, hipotansiyon, tromboflebit, renal bozukluk, hipokalemi, anemi

a — Karaciğer fonksiyonları ayda bir kontrol edilmelidir.

b — Flusitozin böbrekler yoluyla atılır. Yan etkiler renal bozukluk olduğunda ortaya çıkar.

Değişik topik antifungallerin bazı karşılaştırmalı çalışmaları yapılmışsa da bunlar ancak birkaç tanedir ve bunun ilaçlar arasındaki önemli farklılıkları göstermesi mümkün değildir. Örneğin, Klortrimazol, Tolnaftat ve Benzoik asit merhemi ile yapılan mukayeseli bir çalışmada, bütün tedavi yöntemleriyle benzer klinik ve mikolojik cevaplar elde edilmiştir. Bu yüzden bir seçim yapmak güçtür ve diğer faktörleri de göz önüne almak gerekir. Eski ve daha az spesifik olan tedavi şekilleri çok daha ucuzdu. Her ne kadar sadece son zamanlarda bu konu üzerinde çalışmalar yoğunlaştırılmış ise de, yeni imidazollerin teorik avantajları, günde bir kez ve kısa süreli tedavi gibi üstün etkinlikleridir.

Tinea Capitis, normal olarak oral Griseofulvin kullanımı ile tedavi edilir. Günde 10 mg/kg. dozda, 6 hafta veya daha uzun süre kullanılması gerekir. Trichophyton Tonsurans'ın neden olduğu enfeksiyonlar gibi, bazı anthropolitic enfeksiyonların tedavisinde görülen başarısızlığa rağmen, Griseofulvin cevap oranı oldukça iyidir. Tinea Capitis'te oral Ketokonazol ile tedavi kısıtlıdır. Fakat muhtemelen Avrupa'da yaygın olan microsporum conis enfeksiyonlarında Griseofulvin kadar etkili değildir. Endemic kafa derisi ringwormu olan çok sayıda çocuğa, uzun süreli Griseofulvin uygulaması lojistik olarak güçtür ve bu durumlarda, tek iki veya üç doz ilaç uygulaması faydalı olabilir. Örneğin; çocuklardaki M. Lan-

geroni enfeksiyonlarında, besinle tek doz halinde verilen 1.5 g. Griseofulvinin etkili olduğu bildirilmiştir.

Tenia Corporis'in yaygın bir şekli olan Tenia Imbricata'nın topik uygulama ile tedavisi zordur. En iyi, Griseofulvin'e cevap verir, fakat enfeksiyonda görülen zayıf immün cevaplar nedeniyle, hastalar endemic bölgeden uzaklaştırılmadıkça tedaviden sonra geriye dönüş olmaktadır.

Pityriasis Versicolor

Normal olarak, deride saprofit olan Malessezia Furfur isimli mayanın neden olduğu ve tropikal bölgelerde yaygın olan bir hastalıktır. Sıcak ve nemli şartlar altında gelişebilir, gövde boyun ve üst ekstremitelerde hipo veya heperpigmente leke şeklinde görüntülere yol açabilir. % 20 Sodyum tiosülfid veya % 20 Selenyum sülfid gibi basit önlemlere. Klortrimazol, ekonmazol ve Mikonazol gibi antifungal imidazoller kadar iyi cevap verir. Oral ketokonazol etkili fakat pahalıdır. Bu durumdaki bütün tedavilerde esas problem geriye dönüştür. Bazı hastalarda Selenyum sülfid'in aylık topik kullanımı ile geriye dönüş önlenbilirse de, bunu durdurmak için kesinlikle güvenilir bir yöntem yoktur.

Candida Enfeksiyonları

Candida Albicans, normalde ağız mukoza membranında, gastrointestinal bölgede veya vaginada yaygındır. Epitelin yüzeysel yapısının

daki değişiklikler, endokrin hastalıkları veya immünoşüpresyon gibi belli koşullar altında organizma, mikroorganizmalara karşı korunmasız duruma gelir. Ağız, vagina, gövde ve tırnak kıvrımları ve parmak araları yaygın enfeksiyon bölgeleridir. Yüzeysel kandida enfeksiyonları, tropikal bölgelerde yaygındır. En iyi tedavi, polien veya imidazol-ler gibi topik antifungaller ile yapılır. Yavaş gelişen lezyonlar için gentian viole yararlı olabilir. Kronik oral veya vaginal enfeksiyonlar, en iyi 200-400 mg.'lık günlük dozda oral ketokonazol ile tedavi edilebilir.

İlacın nadiren hepatotoksisite yaptığı bildirilmektedir ve uzun süreli tedavide hastaların karaciğer fonksiyonları düzenli olarak izlenmelidir. Semptomatik karaciğer hastalığı ortaya çıktığında veya semptomlar olmadığı zaman da, karaciğer fonksiyon testlerinde belirgin bir bozukluk olduğunda, tedaviye son verilmelidir.

Subkutan Mantar Enfeksiyonları

Subkutan mantar enfeksiyonlarının en yaygın 3 türü Sporotrichosis, Mycetoma ve Chromomycosis'tir. Hepsinin, fungusların bulaşmasını takiben oluştuğuna inanılır. Fakat aynı şekilde, organizmanın temas sıklığı da göz önüne alınmalıdır. Konakçının duyarlılığını etkileyen faktörler hakkında çok az şey bilinmektedir. Mycetomalı hastalarda, hücreden kaynaklanan immün cevaplarda bozukluk olabileceğini gösteren bazı kanıtlar vardır,

fakat bu bozukluğun önceden mi geliştiği yoksa enfeksiyonun seyri-nimi takip ettiği kesin değildir. Daha nadir subkutan mycosisler: Candidiobolomycosis, basidiobolomycosis ve lobomycosis'lerdir.

Mycetoma, ayaklar gibi, temas ettiği kısımlarda ağrısız şişlikler ve takiben akıntılı sinüsler meydana getirir ve enfeksiyon giderek kemiği tutarak, deformasyona yol açar. Mycetoma, tüm tropik bölgelerde bulunur; özellikle Güney Hindistan, Sudan, Senegal ve Orta Amerika'da bulunur.

Mycetomalı hastalarda, nedenin Aktinomisetler mi (actinomycetoma) yoksa funguslar mı (eumycetoma) olduğunun ayırılması önemlidir. Actinomycetoma mycelial agregatları, 1µm çapından küçük, ince bakterial filamentler içerirler. Eumycetoma, biyopsi materyalinde görülen mycelial agregatlarda (başaklarda) 3-4 µm çapında büyük filamentlerin varlığı ile ayrılır.

Aktinomycetoma enfeksiyonları en iyi Sülfonamidlere veya Sülfonlara cevap verirler (Ko-trimoksazol ve Dapson). Tedavinin ilk iki veya üç ayında, genellikle Rifampisin veya Streptomisin gibi ikinci bir ilaç daha kullanılması önerilmektedir. Tedavinin başarısızlığı, zayıf gelişen hücreden kaynaklanan immün cevaplar görülmesidir. Kullanılabilecek ikinci ilaç Sülfadiazin gibi diğer sülfonamidlerdir.

Gerçek fungusların neden olduğu eumycetomalarda, Amfoterisin B

veya mikonazol gibi antifungal ajanların kullanılmasıyla başarılı kemoterapiler elde edildiği yayınlanmış olmasına rağmen, bunlar nadirdir ve esas tedavileri kökten cerrahi ekzisyon veya amputasyondur.

Sporotrichosis, *Sporothrix schenckii*'nin neden olduğu subkutan ve nadiren sistemik bir enfeksiyondur. Esas tedavisi, doymuş Potasyum İodür çözeltisinin oral verilmesidir. Başlangıç dozu, günde 3 kez 1 ml.'dir. Bu doz yavaş yavaş, günde 3 kez 4-6 ml'ye kadar arttırılır. Potasyum İodür, hiçbir antifungal aktiviteye sahip değildir, fagositozu çoğaltarak veya organizmaların hücre içi ölümünü sağlayacak etki ettiğine inanılır. Genellikle kötü taddadır. bulantı, kusma gibi iodium semptomlarına yol açabilir. Fakat, yapılan önemli araştırmalara rağmen, etkili alternatifleri yok denecek kadar azdır. Bunlar lokal ısı tatbiki ve İ.V. mikonazol'dür. *Sporothrix schenckii*'ye karşı ilacın minimum inhibitör konsantrasyonunun genellikle yüksek oluşu nedeniyle, bu enfeksiyonlarda oral ketokonazol kullanımı geniş ölçüde başarısız olmuştur. Yeni oral triazol; itrakonazol kullanımı, sporotrichosis'de bir hayli ümit vericidir.

Chromomycosis, pigmente olmuş bir fungus çeşidinin neden olduğu, kronik bir dermatozistir ve cildin sivilceli poliferasyonu ile karakterize olur. En çok, Güney Afrika, Orta Amerika ve Uzak Doğuda görülür. Kronik lezyon durumunda çirkin görünüme yol açar.

Çeşitli yöntemlerle tedavi edilebilir. En yaygın olarak kullanılan ilaç, flusitozin'dir (günde 150 mg./Kg. 4'e bölünerek). Bununla beraber maya enfeksiyonlarında, uzun süreli tedavilerde ilaca karşı rezistans gelişebileceği gösterilmiştir ve şiddetli enfeksiyonlarda, ilk safhalarda İ.V. Amfoterisin-B kullanılması gerektiği önerilmiştir. Chromomycosis'te yaygın olarak kullanılan diğer bir ilaç da Tiyabendazol'dür. Günde 25 mg./Kg. bölünmüş dozlar halinde kullanılan bu bileşiğin yan etkileri oldukça yaygındır. Komplikasyonlar; bulantı, ishal, hipersensivite reaksiyonları ve sarılıktır. Bazı hastalarda; Tiyabendazol ile flusitozin'in kombine tedavisi daha etkili olabilir. Diğer bir tedavi şekli, Amfoterisin-B'nin düzenli lokal enjeksiyonudur. Isı tatbikinin de yararlı olduğu bildirilmiştir. Oral ketokonazol kullanmasının Chromomycosis'te etkisiz olduğu gösterilmiştir.

Kullanılan yöntemler pahalı ve sık sık da etkisiz olduğundan, subkutan fungal enfeksiyonlarının tedavisi genellikle tatmin edici değildir. Tedaviye yönelik yeni yaklaşımlara acilen ihtiyaç duyulmaktadır.

Sistemik Mycosisler

Histoplasmosis, tropiklerde en sık karşılaşılan sistemik mycosis'tir. Diğerleri; Blastomycosis ve Paracoccidomycosis'tir ve Orta ve Güney Amerika ile sınırlanmışlardır. Bu enfeksiyonlar solunumla ilgili hastalıklardır. Nadiren mukoz mem-

branlar, cilt veya kemik iliği gibi bölgeleri sararak yayılırlar. Paracoccidioidomycosis'te ağız ve burun mukozası ile, servikal lenf düğümleri sık sık etkilenirler. Ayrıca, kronik akciğer hastalığı olan hastalarda kolayca tüberküloza çevrilebilir. Pulmoner ve yaygın lezyonlar, Blastomycosis ve paracoccidioidomycosis enfeksiyonlarında sık görülür. Bütün bu durumlarda akciğerden hızlı yayılma, tedavi bırakıldığı takdirde ölüme neden olur.

Enfeksiyonun yayılmış şekillerinde, genellikle, Amfoterisin-B kullanılır, yaklaşık 2 mg. doz yeterli olmaktadır. Yan etkileri; renal tübül nefroz, hipokalemi, hipotansiyon, yüksek ateş ve anemi'dir. (Tablo II) Histoplasmosis ve blastomycosis'in yayılmış şekillerinde, günlük 200-600 mg. lık oral ketokonazol kullanılmasının etkili olduğu gösterilmiştir. Bu aynı zamanda, paracoccidioidomycosis'te de uygulanabilecek bir tedavidir.

Histoplasma capsulatum var. Dubosis'in neden olduğu Afrika histoplasmozis'in de, genellikle lokalize olmuş veya ciltte dağılmış subkutan veya kemik lezyonları görülür-Enfeksiyon nadiren, karaciğer ve gastrointestinal kanalda gelişir. Hastalığı kontrol edebilmek için, genellikle Amfoterisin-B kullanılmasına rağmen, bazen lokal ekzisyon etkili olmaktadır. Ketokonazol ile alınan ilk veriler cesaret vericidir, enfeksiyonun sınırlı olduğu hastalarda ilaç karşı iyi cevap alındığı görülür.

Cryptococcosis, Cryptococcus neo-

formans'ın neden olduğu, sistemik bir enfeksiyondur ve tropikal bölgelerde en yaygın olan mycozistir. Cryptococcosis öncelikle solunumla ilgili bir hastalıktır, kısmen beyin zarı ve akciğerlere yayılma, en yaygın görülen klinik tablodur. 1979'da ABD'de pek çok şehirde yapılan, Cryptococcal menenjit'te antifungal tedavi ile ilgili bir çalışma, Amfoterisin-B ile flusitazin kombinasyon injeksiyonunun, serebrospinal sıvıdan, Amfoterisin-B'nin tek başına kullanılmasına göre daha çabuk elimine edilebileceğini göstermiştir. Ancak, bu kombinasyonun da tedavi oranı düşmüştür. Diğer bir tedavi şekli, intratrekal veya intravertikal Amfoterisin-B ile IV veya intratrekal mikonazol kullanılmasıdır. Cutaneous abscesses gibi, Cryptococcal enfeksiyonların lokalize olmuş şekillerinde Ketokonazol'e cevap oldukça değişkendir ve önceden bilinmez.

Değişken Sistemik İnfeksiyonlar

Değişken Sistemik İnfeksiyonlar. Candida, Aspergillus veya Absidia (mucormycosis) gibi fungusların neden olduğu hastalıklardır ve nöropeni, lökopeni, diyabet gibi rahatsızlıklarla birlikte görülür. En iyi tedavileri Amfoterisin-B iledir. Sistemik enfeksiyonlarda, günlük 0.3-0.5 mg/Kg. dozda, Mycosis'te günlük 1.0-1.2 mg/Kg. dozda kullanılır. Mikonazol ve ketokonazol gibi imidazol antifungaller, bu enfeksiyonların tedavisinde önemli bir etkiye sahip değildir.

Gelecekteki Tedaviler

Antifungal terapide, geleceğe yönelik eğilim, yeni azol-antifungallerin geliştirilmesidir. Bunlar, hem imidazol, hem de triazol bileşiklerini içine almaktadır. Diğer bir grup yeni ilaç ise Allylamin serisidir. Günümüzde, bunlar dermatoziste kullanılabilirler üzere esaslı olarak araştırılmışlardır.

Polien antifungallerin başarısına rağmen, bu gruptaki birkaç gelişme ancak son yıllarda yapılmıştır. Yenilmesi güç olan önemli bir problem, bazı tropikal mantar hastalıklarında, yeni terapötik ölçülerin değerlendirilmesidir. Enfeksiyonların nadir oluşu ve klinik tabloların değişkenliği, karşılaştırmalı çalışmalar yapma amacının önündeki ciddi engellerdir.

İnsanda Benzodiazepin Hipnotiklerinin Farmakokinetiği

Dr. Ecz. Cem YÜCESOY (*)

İnsanlar çok eski zamanlardan beri yeterli derecede uyumaya büyük önem vermişler ve arzu ettiklerinde uyuyabilmek için ilaçlar kullanmışlardır. Takriben bir asır önceye kadar bu amaçla alkol, opiatlar, Cannabis ve diğer doğal ürünler kullanmışlardır.

Hipnotik olarak takdim edilen ilk ajan bromürdür (1864) ve 1900'e kadar sadece dört sentetik hipnotik ilaç daha (kloralidrat, paraldehid, uretan ve sulfonal) kullanılmıştır. Bunların hemen arkasından barbitürik asit türevleri ortaya çıkmıştır (1903'te barbital ve 1912 de fenobarbital). Bu ilaçlar oldukça etkili göründüler ve takibeden yıllarda yaklaşık 50 çeşit barbiturat klinik olarak uygulandı. Barbituratlar takriben 1965'e kadar hipnotik ilaç alanına hakim oldular, fakat benzodiazepinlerin pi-

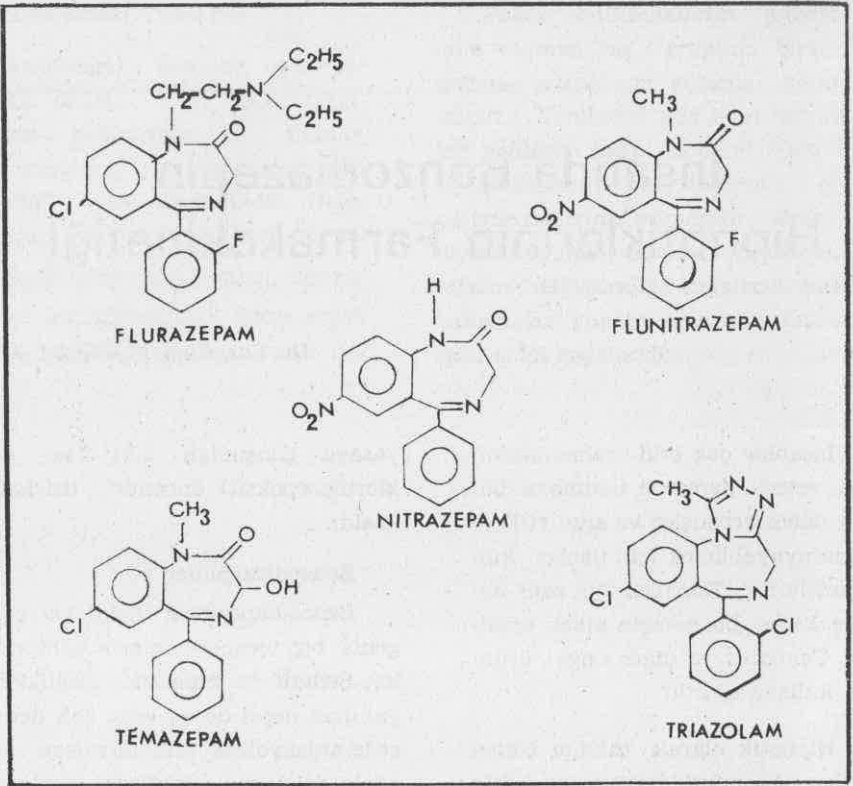
yasaya çıkışından beri (1961 de klordiazepoksit) önemleri tedricen azaldı.

Benzodiazepinler :

Benzodiazepinler (Şekil 1) çok geniş bir terapötik marja sahiptirler. Sedatif ve hipnotik özellikleri yanında hepsi de az veya çok derecede anksiyolitik, antikonvulsan ve adele relaksanı etkilerini paylaşır görünmektedirler. Şu anda piyasada 20 den fazla benzodiazepin türü bulunmaktadır ve - merkezi sinir sisteminde benzer tipte reseptörleri bağlar göründüklerinden - belki hepsi de az veya çok aynı farmakolojik profile sahiptirler. Fakat benzodiazepinler son birkaç yılda klasik benzodiazepinler için sözkonusu olan reseptör affinitesi ve farmakolojik aktivite arasındaki korelasyonun artık geçerli olamayacağı kadar gelişme gösterdiler. Bu

(*) A. Ü. Eczacılık Fakültesi. Analitik Kimya Anabilim Dalı Tandoğan - ANKARA

Parmacy International, October 1984 s. 224-248'den tercüme edilmiştir.



Şekil 1 : Bazı benzodiazepin hipnotiklerinin kimyasal yapıları.

ilaçlar (örneğin clobazepam, metaclozepam ve tofisopam) daha selektif bir etki spektrumuna sahip görünmektedirler: Anksiyolitik etkileri sedatif etkilerinden daha basıktır.

Fakat bugün piyasada bulunan değişik benzodiazepinler arasındaki temel fark bunların insandaki farmakokinetik ve metabolik davranışlarıyla ilgilidir. Bu - genellikle plazma konsantrasyonu, bunun zamana göre değişimi ve uygulanan doz arasındaki ilişkiye dayanan farmakokinetik parametreler bir

ilacın etkisinin şiddeti ve süresi açısından önemli olduklarından - klinik açıdan çok önemli olabilir. Farmakokinetik bilgi, uygun ilaç ve ilaç preparatının ve bir o kadar da uygun doz ve dozaj rejiminin seçimi yönünden ilaçla tedavi yöntemini optimize eder.

Hipnotiklerin Farmakokinetiğinin Önemi :

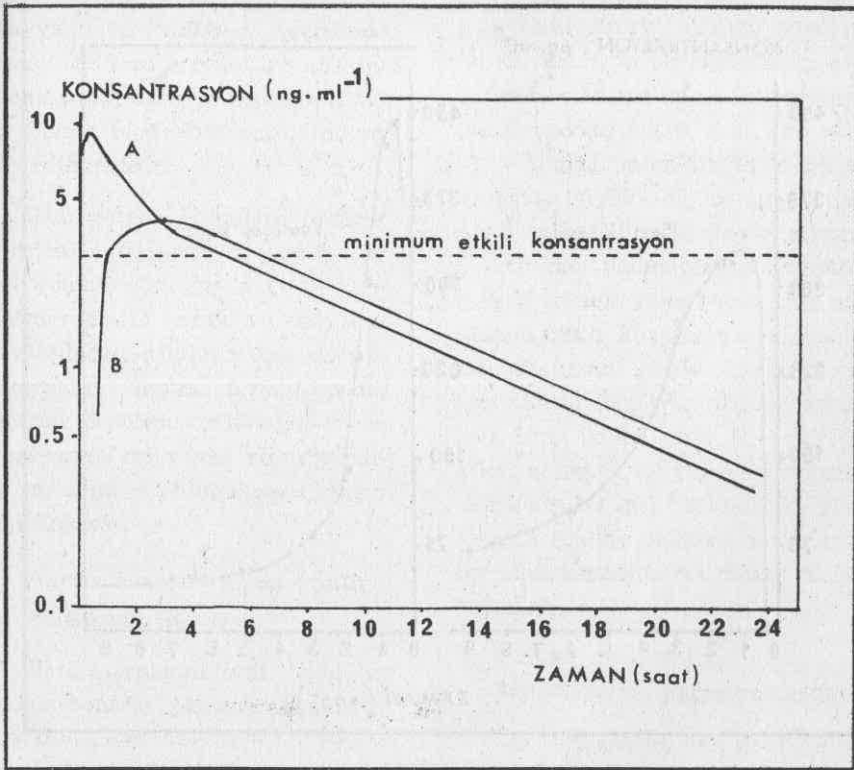
Genelde ilaçla tedavide tedavinin amacının tanımlanması önemlidir (Örneğin bir ilacın etkisinin

sürekli veya nisbeten kısa bir zaman periyoduyla sınırlı olup olmayacağı). Aynı sınıf bileşikler için ilacın istenen etki süresi benzodiazepinlerde örneklendiği gibi temelden farklı olabilir.

Ansiyolitik ve antiepileptik tedavide hastanın tüm gün boyunca yeterli konsantrasyonda ilacın etkisinde olacağı şekilde uzun süreli veya sürekli ilaç uygulamasına ihtiyaç vardır. Bu durumda nisbeten yavaş olarak elimine olan benzodiazepinlerin (orta derecede ve uzun etkili türevler) kullanılması daha avantajlı olur. Çünkü etkili kon-

santrasyonlar çok sık ilaç vermeye gerek olmaksızın sağlanabilir.

Diğer yandan eğer bir benzodiazepin hipnotik olarak alınıyorsa etkinin süresi gece saatleriyle sınırlı kalmalıdır ki, hasta sabah uyanığında üzerinde bir uyuşukluk (hangover) olmaksızın zinde olarak uyanabilsin. Ayrıca motorlu araç kullanma gibi maharet isteyen işleri yapabilme yeteneği de zarar görmemelidir. Genel olarak söylemek gerekirse vücuttan nisbeten yüksek bir eliminasyon hızı (kısa eliminasyon yarı ömrü) bir hipnotik için avantajdır. çünkü bu du-



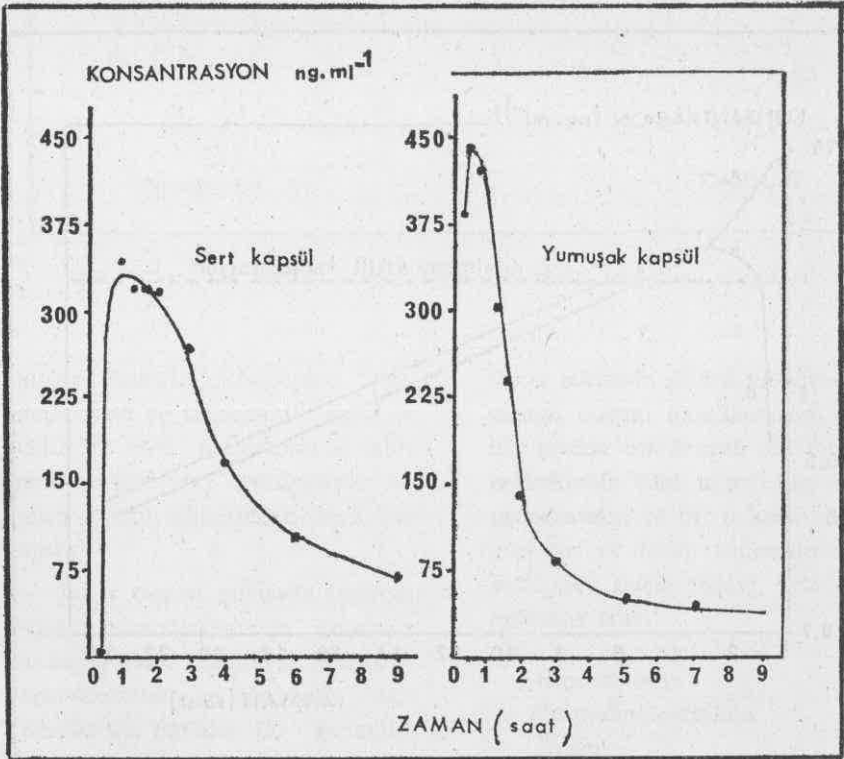
Şekil 2 : Absorpsiyon hızındaki farklılıkların bir ilacın plazma seviye profilini nasıl etkileyebileceğini gösteren teorik eğriler.

rumda sabahleyin artık etkiler (residual effects) görülmesi ihtimali ilacın yavaş olarak elimine olması haline göre daha düşük olacaktır. Benzodiazepinlerin eliminasyon hızı birinci derecede karaciğerdeki biotransformasyon hızına bağlıdır. Bu yönden bileşiğin kimyasal yapısı çok önemlidir.

Absorpsiyon Hızı ve Etkinin Başlaması .

Benzodiazepinler genelde gastrointestinal kanaldan oldukça kolay absorbe olurlar ve kan-beyin bariyerini nisbeten kolay geçerler. Absorpsiyon hızı açısından dozaj

şekli çok önemlidir, çünkü aktif bileşiğin absorbe edilebilmesi için önce formülasyondan açığa çıkması ve mide sıvısında çözünmesi gerekir. Dozaj şeklinin konsantrasyon zaman profiline etkisi Şekil 2'de gösterilmiştir. İlacın biyoyararlılığı her iki durumda da hemen hemen aynıdır, fakat meydana gelme hızları farklıdır. A eğrisi ilacın hızla serbest hale geçtiği ve absorbe olduğu bir dozaj şeklini temsil etmektedir. Etki yarım saat içerisinde görülecektir. Bunun için bu preparat uykuyu getirme açısından uygun bir preparattır. B eğrisinde



Şekil 3 : Sağlıklı bir gönüllüde 10 mg temazepamın oral olarak a) sert kapsül içinde b) yumuşak kapsül içinde verilmesinden sonra plazma konsantrasyon profili.

absorpsiyon daha yavaştır ve A preparatı ile elde edilenden daha ılımlı seyreden bir yüksek tepe konsantrasyonu gözlenir. Etki takriben bir saat kadar sonra başlayacaktır. Bundan dolayı bu preparat şekli eğer kullanımın amacı uyku getirmek ise daha az uygundur.

Hipnotik olarak etkililik açısından dozaj şeklinin rolüne pratik bir örnek Şekil 3'te temazepam için gösterilmiştir. Bu ilaç ilk önce sert kapsül içinde anksiyolitik olarak pazarlanmıştır. Fakat son zamanlarda da yeni bir dozaj şeklinde (yumuşak kapsül) uyku getirici ajan olarak takdim edilmiştir. Temazepamın yağlı bir solüsyon içerisinde bulunduğu yeni preparattan absorpsiyonu çok hızlıdır ve aynı dozla daha yüksek tepe konsantrasyonları elde edilmektedir.

Oxazepamın hipnotik olarak nisbeten etkisiz olması belki de oral yoldan alındığında etkili konsantrasyonların ancak 3-4 saat sonra ulaşılacağı şekilde yavaş absorplanmasıdır. Bunun formülasyonla ilgili bir problem mi olduğu, yoksa oxazepamın mı yavaş absorbe edilen bir madde olduğu hala kesin belli değildir.

Plazma Konsantrasyon Profili Ve Etkinin Süresi :

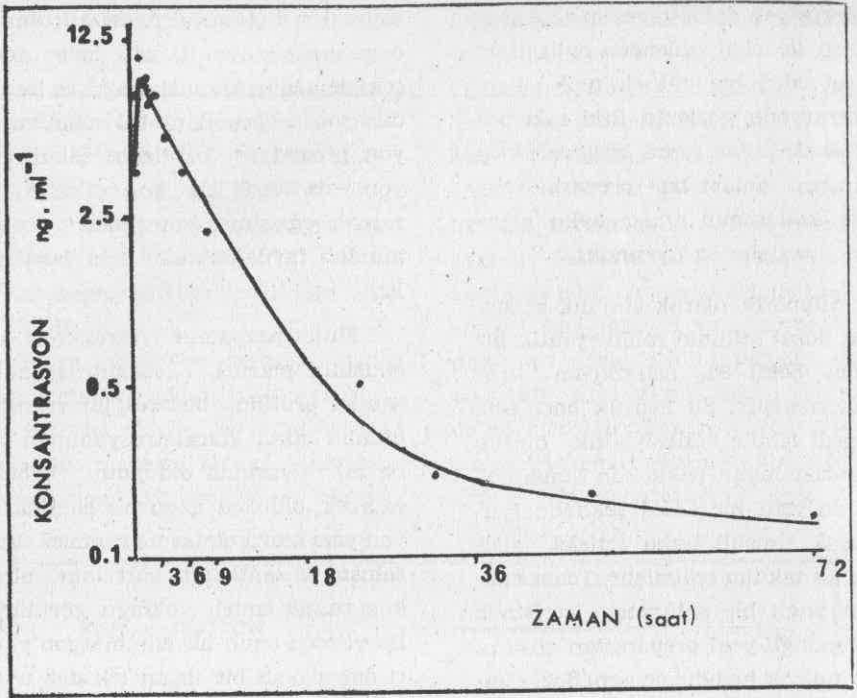
Flunitrazepamın oral uygulamadan sonraki plazma konsantrasyonu-zaman eğrisine bir örnek Şekil 4'te verilmiştir. Flunitrazepamın kandaki konsantrasyonu önce hızla artar (absorpsiyon fazı);

sonra bir dağılma dengesi kuruluncaya kadar aynı tarzda hızlı bir şekilde azalır (dağılma fazı) ve bundan sonra eğrinin profili eliminasyon prosesiyle belirlenir. Eliminasyon yarı ömrü log konsantrasyon-zaman eğrisinin son (linear) kısmından faydalanarak hesaplanabilir.

Flunitrazepamın farmakolojik etkisinin plazma konsantrasyonu-zaman profiline benzediğini ve minimum etkili konsantrasyonunun 2 ng/ml civarında olduğunu kabul edersek, oldukça uzun bir eliminasyon yarı ömrü olmasına rağmen (bu şahısta 35 saat), etki süresinin birkaç saatle sınırlı olduğu görülür. Bu yüzden uzun bir eliminasyon yarı ömrü olan bir ilacın tek doz uygulamasından sonra kısa bir etki süresi olması mümkündür. Tabii ki sonuçlar büyük ölçüde uygulanan doza da bağlıdır. Bizim örneğimizde çift doz ilacın plazma seviyesinin iki katına yükselmesine ve minimum etkili konsantrasyonun altına daha uzun sürede düşmesine sebep olurdu. Bir hipnotikten beklenen, arzu edilen etkisi ile artık etkileri arasında uygun bir dengenin olmasıdır. Bu şart hızlı absorbe olan ve aynı şekilde nisbeten hızlı elimine olan hipnotiklerle daha kolay sağlanabilir.

Tekrarlı Olarak İlaç Uygulamanın Farmakokinetiği :

Bir hipnotiğin her gece alınması halinde ne gibi etkiler yapacağını bilmek önemlidir. Çünkü birçok hasta hipnotikleri bu sıklıkta



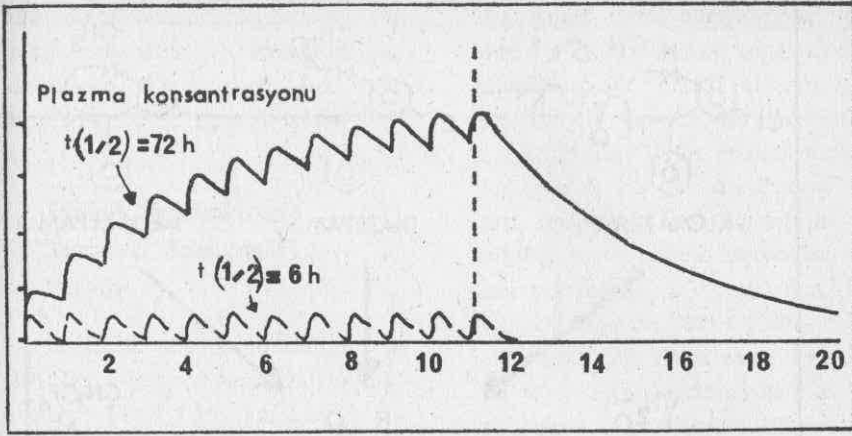
Şekil 4 : Genç ve sağlıklı bir deneye 1 mg flunitrazepamın oral olarak verilmesinden sonra bilgisayarla uydurulmuş plazma konsantrasyon profili (semilogaritmik grafik üzerinde)

alma eğilimi göstermektedir. Hipnotik ilaçla tedavide aralıklarla meydana gelen bir ilaç etkisi tipi elde etmeye çalışılır. Bu da etkinin geceleyin görülmesi, fakat gündüz olmaması şeklindedir. Tekrarlı olarak uygulanan bir ilacın plazma konsantrasyon profili çoğunlukla eliminasyon yarı ömründen faydalanılarak tayin edilir. Bu birinin yarı ömrü 6 saat, diğerinin 72 saat olan ve 24 saatte bir verilen iki ilaç için Şekil 5'te gösterilmiştir. 6 saatlik bir eliminasyon yarı ömrü birikmeye (akkümülyasyon) sebep olmaz ve kesintili olarak meydana

gelen bir ilaç etki şekli elde edilebilir. Diğer yandan daha uzun eliminasyon yarı ömrü olan ilaç vücutta hatırı sayılır miktarda birikir. Bir hipnotiğin bu şekilde birikme yapması, eğer ayrıca gün boyu sedasyon da (bazan sözkonusu olabileceği gibi) arzu edilmiyorsa, istenmez. Uzun bir eliminasyon yarı ömrünün ise sabit bir ilaç etkisi istendiğinde avantaj sağlayacağı açıktır.

Benzodiazepin Farmakokinetiğinin İnsandan İnsana Değişmesi:

Muhtelif benzodiazepinlerin ve aktif metabolitlerinin yarı ömürle-



Şekil 5 : Plazma yarı ömürleri 6 ve 72 saat olan iki ilacın günde bir defa alınmalarından sonra plazma konsantrasyon profilleri.

ri Tablo 1'de verilmiştir. Aynı bileşiğin eliminasyon yarı ömrünün kişiden kişiye büyük farklılıklar gösterdiğini bilmek önemlidir. Bu özelliğinden dolayı bu parametre için kesin bir değer vermek mümkün değildir. Parametrenin büyüklük derecesi, ancak belli bir topluluk için ortalama değeri ve alabileceği değerlerin kaba sınırları verilerek belirtilebilir. İnsanlar arasında böylesine büyük farklar olmasının en önemli sebebi ilaç metabolize etme aktivitesindeki büyük değişkenliktir. Aktiviteyi genetik yapı, yaş, çevre faktörleri (örneğin sigara içme, alkol, diyet) ve hastalık hali tayin eder. Dağılıma hacmindeki farklar da eliminasyon yarı ömrünün kişiden kişiye farklı olmasına sebep olur.

Aktif Metabolitlerin

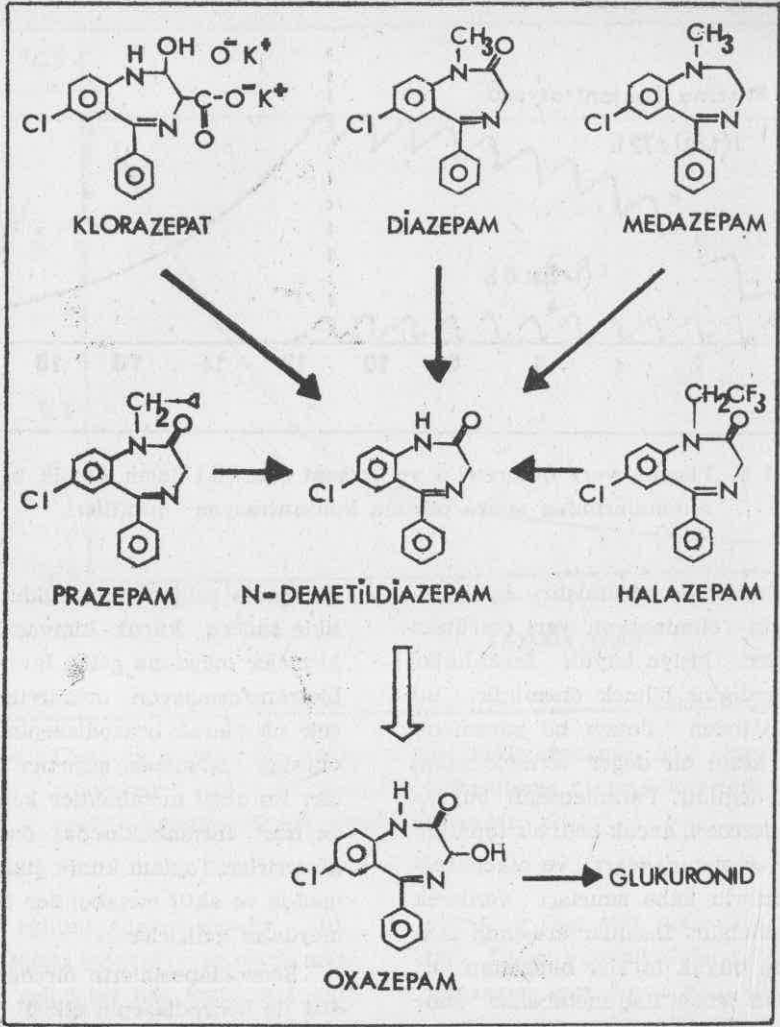
Oluşumu :

Benzodiazepinlerin karaciğerdeki enzimatik biotransformasyonu

esnasında orijinal molekülde genellikle sadece küçük kimyasal değişimler meydana gelir. Bu yüzden biotransformasyon ürünlerinde de çok sık olarak benzodiazepin aktivitesine raslanması şaşırtıcı değildir. Bu aktif metabolitler kendilerine has farmakokinetik özellikler gösterirler. Toplam klinik etkiyi ana madde ve aktif metabolitler birlikte meydana getirirler.

Benzodiazepinlerin birçoğu kendisi de benzodiazepin etkisi gösteren ve ekseriya ana maddenin klinik etkisine önemli derecede katkıda bulunan N- demetildiazepam (Şekil 6) transforme olurlar. Gerçekten de N-demetildiazepam sistemik sirkülasyona katılan tek aktif madde olduğu için klorazepat ve prazepam ön ilaçlar (prodrug) olarak düşünülebilirler.

N- demetildiazepam ise kendisi de benzodiazepin etkisine sahip olan oxazepamı oluşturmak üzere



Şekil 6 : N- demetildiazepam birçok benzodiazepinin başlıca aktif metabolitidir.

bir hidroksil grubu bağlayarak metabolize olur. Bundan sonraki basamak bir glukuronik asit (veya sülfat) grubunun hidroksille konjugasyonudur. Meydana gelen konjugatlar farmakolojik olarak inaktiftirler ve nisbeten suda çözünür olduklarından idrarla hızla atılır-

lar. Konjugasyon reaksiyonlarının hızı genellikle birinci aşama reaksiyonlarınkinden - N-demetilasyon (diazepam), hidroksilasyon (N- demetildiazepam), veya nitroredüksiyon (nitrazepam) - daha yüksektir. Bu olgu oxazepamın ve moleküllerinde zaten bir hidroksil grubu

olan diğer benzodiazepinlerin (örneğin temazepam, lormetazepam, lorazepam) eliminasyon yarı ömürlerinin nisbeten kısa oluşunu açıklar.

Değişik Benzodiazepin

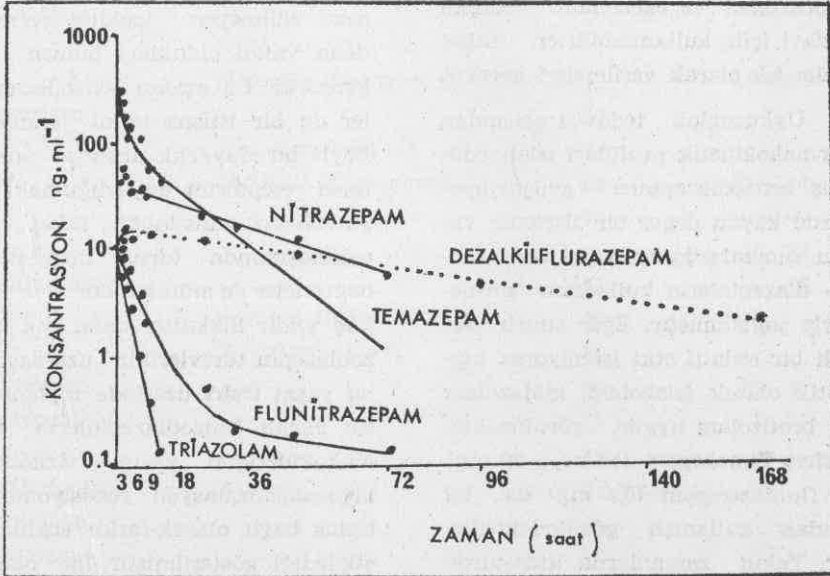
Türevleri Arasındaki

Farklar :

Hipnotik olarak kullanılan çeşitli benzodiazepinlerin farmakokinetikleri Şekil 7'de aynı deneye uygulanan beş bileşik için gösterildiği gibi çok farklıdır.

Beş bileşik bu sağlıklı deneye en az üç haftalık sürelerle verilmiştir. Tek bir terapötik doz uygulan-

masından sonra eliminasyon yarı ömrü ve plazma tepe konsantrasyonunda büyük farklar olacağı açıktır. İkinci gözlem tesir farklılıklarıyla ilgilidir: Uyku getici etki için oldukça farklı dozlara ihtiyaç vardır. Triazolam beş ilaç içinde en etkilisi ve en çabuk metabolize olanıdır. Temazepam da nisbeten kısa bir eliminasyon yarı ömrüne sahiptir, fakat çok daha zayıf tesirlidir. Flurazepamın eliminasyon yarı ömrü çok kısadır, fakat eliminasyon yarı ömrü çok uzun bir aktif metabolit olan dezalkilflurazepamı oluşturur. Eğer flurazepam her gece alınrsa bu metabolit birikme yapar.



Şekil 7 : Sağlıklı bir denekte 1 mg flunitrazepam, 5 mg nitrazepam, 10 mg temazepam, 0,5 mg triazolam ve 15 mg flurazepamın (dezalkilflurazepam son ilacın aktif bir metabolitidir) oral olarak verilmesinden sonra plazma konsantrasyonları ve uydurulmuş farmakokinetik fonksiyonlar.

Şekil 7 ve Tablo 1'de verilen bilgilerden benzodiazepinlerin farmakokinetiklerinde büyük farklar olduğu açığa çıkmaktadır. Eğer benzer farmakodinamik özellikleri olduğu kabul edilirse sürekli anksiyolitik tedavi (uzun etkili) veya belli aralıklarla yapılan hipnotik tedavi (kısa etkili) için en uygun benzodiazepinin seçilmesi mümkün görünmektedir. Ana madde veya aktif metabolitlerin uzun eliminasyon yarı ömürlerine sahip olduğu bileşikler (diazepam, klordiazepoksit, klorazepat, prazepam, medazepam ve halazepam) uzun süreli etki gösterirler ve sürekli tedavi için günde bir defa verilebilirler. Orta uzunlukta yarı ömrü olan bileşikler de (3-hidroksibenzodiazepinler alprazolam ve estazolam) sürekli tedavi için kullanılabilirler, fakat daha sık olarak verilmeleri gerekir.

Uykusuzluk tedavisi açısından farmakokinetik profilleri ıslah edilmiş benzodiazepinler geliştirilmesinde kayda değer bir ilerleme yakın zamanlarda imidazo- ve triazolodiazepinlerin kullanıma girmesiyle sağlanmıştır. Eğer sınırlı süreli bir sedatif etki isteniyorsa hipnotik olarak triazolam, midazolam ve brotizolam uygun görünmektedirler. Temazepam (10 veya 20 mg) ve flunitrazepam (0,5 mg) da bu açıdan kullanışlı gözükmektedirler. Yakın zamanlarda literatürde kısa eliminasyon yarı süreleri olan benzodiazepinlerin (midazolam ve triazolam) 1-2 hafta süreyle alınmasından sonra sabahın erken saatlerinde uykusuzluk (early morning

insomnia) meydana gelebildiği kaydedildi. Muhtemel «sabah erken uyanma» veya diğer geri tepme (rebound) etkilerine karşı «artık etkiler»in bulunmamasının avantajı üzerinde doğru bir hüküm verebilmek için sözkonusu olgunun sıklığı ve ciddiyeti daha ayrıntılı olarak araştırılmalıdır.

Nitrazepam, flurazepam ve quazepam, bilhassa her gece alınmaları halinde, uzun etkili sedatifler olarak değerlendirilmelidirler.

Benzodiazepinlerin Yaşlılarda Farmakokinetiği :

Benzodiazepinler yaşlıların reçetelerine sık sık yazılırlar. Yaşlı insanların genelde ilaç tedavisine arzu edilmeyen tepkiler vermeye daha yakın oldukları bilinen bir gerçektir. Bu açıdan benzodiazepinler de bir istisna teşkil etmezler. Böyle bir duyarlılık artması sözkonusu reseptörün duyarlılığındaki değişiklikleri yansıtabilir, fakat ilaç uzaklaşımında (drug disposition) değişmeler de mümkündür. Son birkaç yıldır dikkatler daha çok benzodiazepin türevlerinin uzaklaşımına yaşın tesiri üzerinde toplanmıştır. Farklı benzodiazepinlerin farmakokinetiğini yaşın - sözkonusu biyotransformasyon rekasiyonunun tipine bağlı olarak-farklı şekillerde etkilediği gösterilmiştir. İlk olarak oksidatif yollardan metabolize olan benzodiazepinler yaşlılarda genellikle daha uzun eliminasyon yarı ömürlerine sahiptirler. Bu daha düşük Klerens (Clearance) ve/veya

Tablo 1 : Sağlıklı kişilerde benzodiazepinlerin ve aktif metabolitlerinin plazma eliminasyon yarı ömürleri.

Ana İlaç	Aktif Metabolit	Eliminasyon yarı ömrü (saat)	
		Ortalama veya median	Alt-üst sınırları
Klordiazepoksit		18	10—29
	Demetilklordiazepoksit		10—18
	Demoxepam	37	28—63
Diazepam	Dezoksidemoxepam	44	39—61
	N-demetildiazepam	32	14—61
Klorazepat		65	50—99
	N-demetildiazepam		36—200
Prazepam			36—200
	N-demetildiazepam		36—200
Medazepam		kısa	
	N-demetildiazepam		36—200
Halazepam		16	9—28
	N-demetildiazepam		76—90
Flurazepam		çok kısa	
	Hidroksietilflurazepam	1	0,88—1,1
	N-dezalkilflurazepam	72	40—103
Quazepam		39	
	Ara metabolit	40	
	N-dezalkilflurazepam	84	40—114
Nitrazepam		72	40—103
		28	26—33
Flunitrazepam		35	15—68
	7-amino türevi	23	
	N-demetil türevi	31	
Lorazepam		28	26—33
Oxazepam		12	7—25
Temazepam		12	8—22
Lormetazepam		9.9 ± 2.5	
Alprazolam		11	6—16
Estazolam		17	8—25
Loprazolam		14,8	10,6—22,1
Brotizolam		5,0	3,1—6,1
	1-metilhidroksibrotizolam	kısa	
Triazolam		2,6	1,8—3,9
	1-metilhidroksitriazolam	kısa	
Midazolam		1,8	1,3—2,4
	1-metilhidroksimidazolam	kısa	

daha büyük bir dağılma hacminden ileri gelebilir. İlk biotransformasyon basamağı nitroredüksiyon olan nitrazepam da daha büyük bir dağılma hacmi dolayısıyla daha uzun bir eliminasyon yarı ömrüne sahiptir. Diğer yandan ilk metabolik basamağı glukuronid ve

sülfat konjugasyonu olan benzodiazepinlerde yaşlanma olgusu ilaç uzaklaşımına - etkileyecek olsa bile - minimum derecede etkir. Bu yüzden yaşlı bir hasta için bir benzodiazepin seçilirken değişik türevlerin metabolik karakteristiklerinin gözönüne alınması gerekir.

ECZACILARA HİZMETTEN ONUR DUYUYORUZ

ERÜS

TIBBİ KORSE

VA-Rİ-TEKS

VARİS ÇORAPLARI

ANKARA İLİ BAYİİ

Ecz. Sunerdem BATU

PAPATYA ECZA LEVAZIMATI — Parfümeri Pazarlama ve

Deposu 8. Cadde No : 167 Emek Mahallesi — ANKARA

TEL : 13 16 78 - 23 45 64

Penisilinler

Penisilinler x sülfonpirazon

600 mg. gün⁻¹ sülfonpirazonun penisilin yarı ömrünü 43 dakikadan 70 dakikaya çıkardığı bildirilmiştir (1).

Penisilinler x tetrasiklinler

Tetrasiklinler, pnömokokkal menenjit tedavisinde penisilinlerin etkinliğini antagonize edebilirler. Aynı etkileşimin diğer enfeksiyonların tedavisinde olup olmadığı bilinmemektedir. Etkileşimin, bakterinin ani ölümünü gerektiren durumlarda önemi olduğu sanılmaktadır (2).

Ampisilin x Allopurinol

Ampisilin yanında allopurinol de kullanan hastalarda deri döküntülerinin arttığı saptanmıştır. Bu döküntülere allopurinol veya indüklenen hiperüriseminin neden olduğu sanılmaktadır.

Allopurinol ile diğer penisilinler arasında benzer etkileşimin gelişip gelişmediği bilinmemektedir. Ampisilin ve allopurinolün birlikte kullanımında sakınca olmamasına rağmen deri döküntülerinin artma olasılığı hatırdta tutulmalıdır (3).

Yrd. Doç. Dr. Rümeyza SUNAL (*)

Penisilinler x Kloramfenikol

Sadece *Staphylococcus aureus* endokarditinde bu iki antibiyotik arasında etkileşim bildirilmiştir. Ayrıca köpeklerde, deneysel pnömokokkal menenjitte etkileşim olduğu saptanmıştır. Kloramfenikolün bakteriyel protein sentezini inhibe ederek büyüyen aktif bakteriyel koloniyi statik bir koloniye dönüştürdüğü ve bakteri hücre duvarı protein sentezini bozarak bakterisid etkileyen penisilin etkisini bu nedenle azaltarak mikro organizmaların ölümünü yavaşlattığı sanılmaktadır.

Bu etkileşim nedeniyle, bakterisid etkili penisilin uygulanmasından en az 1 saat sonra bakteriyostatik etkili kloramfenikol verilmesinin uygun olacağı bildirilmiştir (4).

Penisilinler x Aminoglikozit Yapılı Antibiyotikler

Oral fenoksimetil penisilin (penisilin V) serum düzeyinin, neomisin ile kombine kullanımda yarı yarıya azaldığı saptanmıştır. Bu

(*) H. Ü. Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim dalı

azalmaya neomisin ile görülen reversilol malabsorbsiyon sendromunun neden olduğu sanılmaktadır.

Penisilin parenteral uygulanması veya oral dozun artırılması ile sorun çözülebilir (5).

Penisilinler x Eritromisin

Eritromisinin, az da olsa, penisilin etkisini antagonize ettiği bildirilmiştir. Penisilin daha etkin olduğu enfeksiyonlarda, her iki antibiyotığın birlikte uygulanmasının penisilin etkisinin azalmasına neden olduğu saptanmıştır (6). Yapılan in vitro çalışmalar da bu bulguları desteklemektedir (7).

Penisilinler x Oral Kontraseptifler

Oral kontraseptiflerle doğum kontrolü uygulanan kadınlarda, özellikle ampicilinin beklenilmeyen hamileliğe neden olduğu bildirilmiştir (8). Bu nedenle penisilin kullanılması gerektiğinde bu hastalara ek doğum kontrolü yöntemleri önerilmektedir.

Penisilinler x Simetidin

Ampicilin ve benzilpenisilin simetidinle birlikte kullanıldığında etkileşim olduğu bildirilmiştir (9, 10).

II

Referanslar :

(1) Kampmann, J., Hansen, J. M., Siersboek - Nielsen, K ve Laur sen. H., Effect of soma drugs on penicillin half life in blood. Clin. Pharmacol. Ther (1972) 13, 516

(2) Olsson, R. A., Kirby, J. C., ve Romansky, M. J., Pneumococcal meningitis in the adult, clinical, therapeutic and prognostic aspects

in forty, three patients

Ann. Int. Med. (1961) 55, 545

(3) Boston Collaborative Drug Surveillance Programme Excess of ampicillin rashes associated with allopurinol or hyperuricaemia. New Eng. J. Med. (1972) 286, 505

(4) Percival, A., Antibiotic Interaction'da sayfa 26. Williams - J. D. (ed). (1979) Academic Press.

(5) Cheng, S. H., ve White, A., Effect of orally administered neomycin on the absorption of penicillin. V. New Eng. J. Med. (1962) 267, 192^a

(6) Strom, J., Penicillin and erythromycin singly and in combination in scarlatina therapy and the interference between them. Antibiot. Chemotherap. (1961) 11, 694

(7) Mantel, A., Synergism and antagonism between antibiotic mixtures containing erythromycin.

Antibiot. Chemotherap (1954) 4, 1228

(8) Back, D. J., Breckenridge, A. M., Crawford F.E., Mac Iver, M., Orme, L.E., ve Rowe, P. H., Interindividual variation and drug interactions with hormonal steroid contraceptives.

Drugs (1981) 21, 46

(9) Rogers, H. J., James, C. A., Morrison P. J., ve Brad brook, I. D. Effect of cimetidine on oral absorption? ampicillin and co-trimoxazole.

J. Antimicrob. chemotherap (1980) 6, 297

(10) Fairfax, A. J., Adam, J., ve Pagan, E. S., Effect of cimetidine on absorption of oral penicilline.

Brit. Med. J. (1977) 2, 820

T.C.

Ankara Üniversitesi

Temel Eczacılık Bilimleri Bölümü

Biyokimya Bilim Dalı

REYE SENDROMLU HASTA KARACİĞERİNDE
ORNİTİN TRANSKARBAMİLİZ ENZİMİNİN
BAZI BİYOKİMYASAL ÖZELLİKLERİ
DOKTORA TEZİ

Ecz. Cüneyt BÜKÜŞOĞLU

ANKARA — 1983

ÖZET

Geçirilmiş viral bir enfeksiyon veya zehirlenmeden sonra çocuklarda ensefalopati ve iç organların yağlanması şeklinde gelişen tabloya Reye sendromu adı verilmiştir.

Hasta çocukların kanında yüksek seviyede saptanmış bulunan amonyağın, ensefalopatiden sorumlu olabileceği düşünülmüş ve deney hayvanlarında yapılan çeşitli araştırmalarla gösterilmiştir. Kanda artan serbest amonyağın beyin mitokondrisindeki alfa-ketoglutarat ile birleşmesiyle sitrik asit siklusu yavaşlamaktadır. Bunun sonucunda enerji üretimi azalan beyin dokusunda çeşitli fonksiyonel bozukluklar olmakta ve koma gelişmektedir.

Amonyak, proteinlerin katabolizması sonucunda oluşan ve derhal ortamdan uzaklaştırılması gereken toksik bir maddedir. Karaciğer, kandaki bütün amonyağı tutan ve

üreye çeviren tek organdır. Krebs-Henseleit tarafından açıklanan üre sentezi, karaciğer mitokondrisinde başlamakta, sitoplazmada sonuçlanmaktadır. Katabolizma reaksiyonları sonucunda açığa çıkan amonyak ve karbondioksitten oluşan karbamil fosfat, ornitin transkARBAMİLİZ enziminin katalitik etkisi ile ornitine bağlanarak sitrüllini meydana getirir. Amonyakın toksik etkisinin giderilmesi için, zararsız bir amino asit olan sitrüllinin yapısına girmesi gerekmektedir. Sitrüllinin sentezi mitokondride bulunan ornitin transkARBAMİLİZ enzimi tarafından ayarlanmaktadır. Enzimin bu açıdan Krebs-Henseleit siklusundaki yeri çok önemlidir.

Reye sendromlu karaciğer eks-trelerinde yaptığımız deneylerde, ornitin transkARBAMİLİZ enziminin aktivitesinin normallerden düşük seviyede olduğu gösterildi. Ancak

substratların görünür Km'leri ve optimum pH'sı, tamponu, ısısı, hasta ve normal karaciğer ekstrelerinde aynı bulundu. Hasta ve normal karaciğer ekstrelerinin L-amino asitlerle, bazı karboksi asitlerle ve metal iyonları ile farklı etkileşimde bulunmadığı da gösterildi.

Reye sendromlu karaciğer ekstreleri, ekstraksiyonlarının yapıldığı tamponlara karşı bir gece diyaliz edildi. Retandantlarında gözlenen enzim aktivitesinin, diyaliz edilmiş ekstreten farklı olmadığı tespit edildi. Hasta karaciğer ekstre-sindeki ornitin transkarbamilaz enziminin % 50 amonyum sülfat doygunluğunda çökmediği saptandı, ancak çökelek yerine yağlı bir kısım ayrıldı ve enzim süpernatanda kaldı. Süpernatandaki enzimatik aktivite artışının normallerden daha düşük seviyede olduğu gösterildi.

Reye sendromlu karaciğer ekstreleri ve direkt diyalizatları, normal

karaciğer ekstreleri ve mitokondri-leri ile karıştırılarak enzimatik aktivite dağılımı kontrol edildi. Enzim aktivitesinin beklenen değerleri vermesi ile bir inhibisyon etkisinin olmadığı saptanmış oldu. Bunun üzerine karışımlardaki substratların görünür Km değerleri tayin edildi ve Lineweaver-Burk eğrileri çizildi. Substratların görünür Km'leri aynı değerlerde bulundu ve Lineweaver-Burk eğrilerinde de olması bir inhibisyon eğimi gözlenmedi.

Sonuç olarak, Reye sendromlu karaciğer ekstreleri ile normal karaciğer ekstreleri aynı kinetik özellikleri gösterdi. Karışımlarda da olabileceği öne sürülen bir inhibisyon etkisi saptanmadı. Bu şekilde, bir mitokondripati olarak tanımlanan hastalığın oluşum mekanizmasına ışık tutuldu.

Morfolojik özellikleri açısından birbirleriyle karşılaştırılan türlerin belirgin ayırıcı özellikleri tesbit edilmiş, özgün morfolojik ve anatomi-

Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Farmakognozi Ana Bilim Dalı
Farmasötik Botanik Bilim Dalı

TÜRKİYE'DE YETİŞEN HELLEBORUS L. TÜRLERİ ÜZERİNDE
FARMASÖTİK BOTANİK YÖNÜNDEN
ARAŞTIRMALAR
DOKTORA TEZİ

Ecz. Funda BİNGÖL

ANKARA — 1983

ÖZET

Bu çalışmada materyal olarak *H. vesicarius* Aucher. (Adana) ile Anadolu'nun değişik iki yöresinden toplanmış, *H. orientalis* Lam. in

(Bolu ve Kastamonu) kurutulmuş kısımları (çiçek, brakte, rozet yaparak, gövde, rizom) kullanılmıştır. Bu bitkiler botanik ve kimyasal açıdan incelenmiştir.

mik şekilleri çizilmiştir.

Bitkilerimizin bütün kısımlarında heterozit bulunmaktadır. Rizomlarda kardiyookaktif heetrozitler, çiçek ve brakte de flavonozitler, rozet yapraklarda saponozitler belirgindir.

Kardiyookaktif heterozitler bufadienolit yapıda, saponozitler steroid

dal yapıda, flavonozitler ise flavanon iskeleti taşımaktadır.

Bu maddelerden saponozit en çok *H. orientalis*'in rozet yapraklarında; kardiyookaktif heterozitler rizomlarda; flavonozitler ise en çok brakte ve çiçeklerde bulunmaktadır.

Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Eczacılık Meslek Bilimleri Bölümü
Farmasötik Kimya Ana Bilim Dalı

5 — SÜBSTİTÜE — 2 — (P - SÜBSTİTÜEBENZİL) BENZOKSAZOL
TÜREVLERİNİN SENTEZİ, YAPI AYDINLATMASI VE
YAPI - ETKİ İLİŞKİLERİ ÜZERİNE ARAŞTIRMALAR
DOKTORA TEZİ

Ecz. Esin ŞENER

ANKARA — 1983

ÖZET

Bu çalışmada, 5-süstitüe-2-benzilbenzoksazol türevlerinin sentezleri, yapı aydınlatmaları, biyolojik etkileri ile fizikokimyasal parametreleri arasındaki ilişkiler yer almıştır. 13 tanesi ilk kez olmak üzere, toplam 15 bileşik sentezlenmiştir.

Bileşiklerin sentezi, o-aminofenol türevlerinin p-süstitüefenilasetik asit türevleriyle polifosfat esteri veya polifosforik asit içinde ısıtılmasıyla gerçekleşmiştir. Bu bileşiklerin saflık kontrolleri ve yapı aydınlatmaları için İ.T.K., ergime noktası ve spektral analiz yöntemlerinden yararlanılmıştır.

Bileşiklerin antihistaminik etkileri, Magnus tekniğinden faydalanılarak izole organ banyosu içinde

kobay ileumu ile çalışılarak bulunmuştur. Kobay ileumu, histamin ile kastırılarak, bileşiklerin eşit molarlarının histaminin kastırıcı etkisine karşı 8 inhibisyon değerleri saptanmıştır.

Bileşiklerin dağılma katsayıları oktanol/su (Tampon çözelti pH 7,8) sistemi kullanılarak bulunmuştur. Ayrıca parakor, molar refraktivite, alan etkisi ve rezonans etkisi değerleri de hesaplanmıştır.

Sentezlenen bileşiklerin dağılma katsayılarının logaritması ile antihistaminik etkileri arasındaki ilişkinin doğrusal olduğu görülmüştür. Parakor, molar refraktivite, alan etkisi ve rezonans etkisi parametrelerinin ise antihistaminik etki ile bağıntılarının pek fazla önemli olmadığı saptanmıştır.

BAYPEN R (Bayer)**BİLEŞİMİ :**

Bir ampulde 0,5;1;2 g. Mezhosillin Sodyum (Semisentetik Penisilin)

KULLANILIŞ YERLERİ :

Gram-Pozitif ve özellikle Gram-Negatif mikroorganizmaların (Proteus, Pseudomonas) neden olduğu sistemik enfeksiyonlarda kullanılır.

KONTRENDİKASYONLARI :

Kloramfenikol, eritromisin, tetrasiklin alan hastalarda kullanılmamalıdır. Mononükleozizli hastalarda kontraendikedir.

UYARILAR :

İlaç alerjisi olan hastalarda kullanırken dikkatli olunmalıdır. Antibiyogram yapılmadan kullanılmamalıdır. Kullanmadan önce hastanın penisiline alerjisi olup olmadığı öğrenilmelidir. Hasta, ilacı tarif edildiği gibi almalıdır. Hastada superenfeksiyon olabileceği gözden uzak tutulmamalıdır. İlaç aç karna alınmalıdır.

YAN ETKİLERİ :

Yüksek dozda kanama, nötropeni, eosinofili, lökopeni, trombositopeni, Konvulsiyon, nöromusküler iritabilite, bulantı, kusma, enjeksiyon bölgesinde ağrı, toplardamar irritasyonu, filebit, hipokalemi, aşırı duyarlılık (ödem, üşüme, titreme, deri döküntüsü, ürtiker, anafilaksi) yapabilir. Super enfeksiyon ve dayanıklı bakterilerin aşırı üremesine neden olabilir.

DOZLAM :

4 ile 6'ya bölünmüş olarak günde 200-300 mg/Kg IV veya IM kullanılır. Mutad doz günde 3 g-4 g. dir. Çok ağır enfeksiyonlarda 24 g/Gün dozuna kadar çıkılabilir. 12 yaşına kadar çocuklarda 50 mg/Kg IV olarak verilebilir.

DEPAKİN R (Sifar)**BİLEŞİMİ :**

200 mg. Sodyum Valproate içerir.

KULLANILIŞ YERLERİ :

Grandmal ve Petitmal epilepsi nöbetlerinde kullanılır.

DOZLAM :

Başlangıçta 15 mg/Kg oral, iki veya üçe bölünmüş doz olarak verilir. Daha sonra birer hafta arayla 5 - 10 mg/Kg dozda artırılarak 30 mg/Kg doza kadar verilir.

KONTRAENDİKASYONLARI :

Belirli bir kontraendikasyonu yoktur.

YAN ETKİLERİ :

Trombositopeni, artmış kanama zamanı, sedasyon, depresyon, psikoz, hiper aktivite, davranış bozukluğu, kan zafiyeti, tremor yapabilir.

Bulantı, kusma, hazımsızlık, diyare, abdominal kramp, kabızlık, şişmanlama, iştah açılmasına neden olabilir. Alopeci, toksik hepatit yapabilir.

UYARILAR :

İlaç aniden kesilmemelidir. Hasta dikkat sarf edeceği aktiviteden sakınmalıdır. Mide ve barsak şikayetlerine karşı ilaç sülle alınmalıdır. Hastada tremor başlarsa doz azaltılmalıdır.

MİKASİN R (Fako)

BİLEŞİMİ :

250;500 mg. Amikasin Sulfat (Aminoglukozit antibiyotik) içerir.

KULLANILIŞ YERLERİ :

Pseudomonas aeruginosa, Escherichia coli, Proteus, Klebsiella, Serratia, Enterobacter, Acinebacter, Providencia, Citrobacter Staphylacoccus'un neden oldukları ciddi ve ağır enfeksiyonlarda kullanılır.

KONTRAENDİKASYONLARI :

Böbrek bozukluğu olan kişilerde, etakrinik asit IV ve furosemit IV alan hastalarda, kontraendikedir. Karbansilinle beraber kullanılmaz.

UYARILAR :

Böbrek bozukluğu olan kişilerde, yaşlı ve yenidoğanda kullanılırken dikkatli olmalıdır. Antibiyogram yapmadan kullanılmamalıdır. Tedaviden önce hastanın renal fonksiyonları hakkında asgari bilgi sahibi olmak gerekir. Superenfeksiyon açısından dikkatli olunmalıdır. Hastanın duyma fonksiyonu tedaviden önce ve tedavi sırasında kontrol edilmelidir. Normal tedavi süresi 7 ila 10 gündür. Eğer 3-5 gün içinde bir cevap alnamaz ise tedavi durdurulmalıdır. Amikasin genellikle gentamisine rezistant olan mikroorganizmalara karşı kullanılır.

YAN ETKİLER :

Baş ağrısı, uyku hali, ototoksisite, bulantı, kusma, nefrotoksisite, deride döküntü ve ürtiker yapabilir.

DOZLAM :

Günde 15 mg/Kg doz bölünerek 8 veya 12 saat arayla IM veya IV infüzyon ile (100-200 ml. % 5 dekstroz içinde 30-60 dakikada) verilir. Eğer gerekirse direkt IV verilebilir.

Yeni doğanda 10 mg/Kg dozda verilir.

MAJİSTRAL TARİFE ÇIKTI

Eczanelerde üretilen ilaçların fiyatlarının tesbit edilebildiği Majistral Tarife çıktı. 15 Kasım 1982 tarihinde onaylanıp yürürlüğe girmiş olan bundan önceki majistral tarife bu güne kadar yürürlükte idi. T.E.B. Merkez Heyeti tarafından 1984 yılı başlarında yeniden düzenleme konusunda gerekli çalışmalar başlatılmış ve 24.8.1984 tarihinde Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığı'na onaya sunulmuştur. Uzun bir süre Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü'nde onay için bekleyen majistral tarife 24 Mayıs 1985 tarih ve 15478 sayılı ile onaylanmış ve 31 Temmuz 1985 tarih ve 13/22110 sayılı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü'nün yazısı ile dağıtılması uygun görülmüştür.

6197 Sayılı Eczacılar ve Eczaneler hakkındaki kanununun 39. maddesine uyularak eczanelerde yapılacak reçetelerin fiyatlarının tesbit edileceği tarife Odamızdan 1000.— TL. karşılığında temin edilecektir.

SOSYAL TESİSİMİZİN ÜYE KARTLARININ DAĞITIMINA BAŞLANDI:

Odamız Sosyal Tesisi'nin açılışı meslektaşlarımız arasında çok olumlu karşılanmıştır. Yıllardır özlemi duyulan böyle bir tesise kavuşulması ve tüm meslektaşlarımızın yakın ilgi göstermesi de sevindirici olmuştur.

Sosyal tesisimizin düzeninin sağlanması ve meslektaşlarımıza en iyi hizmetin sunulabilmesi düşüncesi ile Sosyal Tesis Üye Kartları düzenlenmiştir. Odamız üyesi meslektaşlarımıza bu kartların dağıtımına başlanmıştır. Tesisiimize girişlerin kontrol edilmesi ve yeni çıkan 3233 sayılı yasa gereği bu kartların lokalden yararlanmak isteyen tüm üyelerimiz tarafından alınması gerekmektedir. Üyelerimiz bir fotoğraf vererek Sosyal Tesisimiz veya Odamızdan kartlarını alabileceklerdir.

KONTROLE TABİ MÜSTAHZARLARIN REÇETELERİNİN TİTİZLİKLE İNCELENMESİ GEREKİYOR

Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü'nden gelen bir yazı ile eczanelerde satılan kontrole tabi psikotrop ilaçların reçetelerinin dikkatle incelenerek bu tür ilaçların titizlikle verilmesi bildirildi. Psikotrop ilaçları içeren reçetelerin sahte reçete kullanılarak suistimal edilmesi konusu son günlerde basınıımızda da sık sık yansımaktadır. Bu ne-

denle İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü'nün konu ile ilgili yazısını aşağıda sunuyor ve meslektaşlarımızın bu konuda duyarlı olmalarını bir kez daha vurguluyoruz.

T. C.
SAĞLIK ve SOSYAL YARDIM
BAKANLIĞI

İlaç ve Eczacılık
Genel Müdürlüğü

Sayı : 10

Konu : Kontrole Tabi Müstahzarlar

2. BÖLGE ANKARA ECZACI ODASI BŞK.

Konur Sok. Ertem Apt. 13/2

Kızılay/ANKARA

Bakanlığımız İl Sağlık ve Sosyal Yardım Müdürlüklerinde görevli Serbest Eczaneleri Kontrol Birimi tarafından yapılan eczane denetimlerinden ve Emniyet Müdürlüklerinden Bakanlığımıza gelen yazılardan eczanelerde kontrole tabi psikotrop ilaçların reçete fotokopileri ve sahte reçete ile verildiği tesbit edilmiştir.

Odanıza bağlı eczacıların psikotrop ilaç ihtiva eden reçeteler konusunda gereken dikkat ve titizliği göstermeleri, reçete fotokopilerini kabul etmeleri hususunda uyarılmalarını önemle rica ederim.

Ecz. Rifat ÖKTEM
Genel Müdür Vekili

ECZANELERİN NÖBET KARTLARI YENİDEN DÜZENLENİYOR

Bölgemizde bulunan eczanelerin nöbet kartları Odamızca yeniden düzenleniyor. Nöbet kartlarının asılmasının kolaylaştırılması açısından yeni düzenlenecek kartlarda o günkü nöbetçi eczanelerin tümünü kapsayacak sayfalar halinde ve standart ebatlarda düzenleniyor. Yeni düzenlenecek nöbet kartları Odamızdan temin edilebilecek.

Ayrıca bölgemizde bulunan eczanelerin nöbetlerine titizlikle uymaları ve nöbet kartlarında düzenli bir şekilde asılması konusunda da meslektaşlarımızı uyarıyoruz. Bu konu ile ilgili Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü'nün yazısını aşağıda yayınlıyoruz.

T. C.
SAĞLIK ve SOSYAL YARDIM
BAKANLIĞI

İlaç ve Eczacılık
Genel Müdürlüğü

2. BÖLGE ANKARA ECZACI ODASI BAŞKANLIĞI

Konur Sok. Ertem Apt. 13/2

Kızılay/ANKARA

Ankara ili ve ilçelerinde faaliyet gösteren eczanelerin bir kısmının nöbetlere riayet etmedikleri Bakanlığımıza yapılan şikayetlerden anlaşılmaktadır.

Eczanelerde nöbet levhasının standart hale getirilmesini, üyelerinizin nöbetlere riayet etmeleri hususunda uyarılmasını aksi takdirde haklarında yasal işlem yapılacağına duyurulmasını önemle rica ederim.

Ecz. Rifat ÖKTEM
Genel Müdür Vekili

**T.E.B. MERKEZ HEYETİ GENELGESİ
BÖLGE ECZACI ODALARI
YÖNETİM KURUL BAŞKANLIKLARINA**

Türk Eczacıları Birliği Merkez Heyeti, Eczanelerde kullanılacak YAZAR KASA konusunda geniş bir etüd çalışması yapmaktadır.

3100 sayılı Yazar Kasa kullanımına ilişkin kanuna göre muhtemelen 1987 yılı sonu itibariyle tüm eczaneler Yazar Kasa kullanımına geçmiş olacaklardır.

Şu andaki belirlemelere göre sadece Yazar Kasanın Eczane hizmetleri açısından yeterli bir araç olmadığı, Yazar Kasa-Bilgisayar sisteminin daha yararlı bir sistem olduğu konusunda ön ekspertiz raporlar alınmıştır. Yazar Kasalar yukarıda anılan biçimde bir bilgisayar sistemiyle kombine edilmesi sonucu meydana gelebilecek maliyet artışları şu andaki Yazar Kasaların piyasa değerlerinin % 20'sini aşmayacakmış gibi görünmektedir.

Merkez Heyeti bu sistemin prototipi ile ilgili bir araştırma çalışmasını da sürdürmektedir. Sürşarj malzemesinde olduğu gibi standart bir makinanın kullanılabilmesi ve eczanelere uygun taksit ve kredi olanakları ile yanıtlanabilmesi yolunda bir proje çalışmasına devam etmektedir.

Bu sirküler doğrultusunda bir duyurunun bölgenizde bulunan eczanelere yapılması ve konu üzerinde acele edilmemesi. Merkez Heyetinden bu konuda gelecek müteakip duyuruların beklenmesi hususunu saygıyla rica ederiz.

TÜRK ECZACILARI BİRLİĞİ

MERKEZ HEYETİ

Genel Sekreter

Dr. Nurettin ABACIOĞLU

Yazar Kasa Kullanım Tarihleri :

- 120.000.000 Aşanlar — 1.7.1985 Tarihinden itibaren
- 60.000.000 Aşanlar — 1.1.1986 Tarihinden itibaren
- 30.000.000 Aşanlar — 1.1.1987 Tarihinden itibaren
- 15.000.000 Aşanlar — 1.1.1988 Tarihinden itibaren
- 15.000.000 Altındakiler — 1.1.1989 Tarihinden itibaren

VI. BİTKİSEL İLAÇ HAMMADDELERİ TOPLANTISI DÜZENLENİYOR

VI. Bitkisel İlaç Hammaddeleri Toplantısı 16-19 Mayıs 1986 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi tarafından düzenlenmektedir.

Günümüzde de bitkiler ve bitkisel ilaç hammaddeleri, tedavide kullanılan ilaçların önemli bir bölümünü oluşturmaktadır. Ülkemizde yetişen birçok tıbbi bitki doğadan toplanıp ihraç edilmekte ya da iç tüketimde kullanılmaktadır. Bu şekildeki toplama ile doğanın tahrip edildiği hatta bazılarının artık bulunamaz hale geldiği bilinen bir gerçektir. Bitkisel ilaç hammaddelerinin elde edilmesi ve ihracatının devamlılığının sağlanması ancak bir tarım memleketi olan ülkemizde tıbbi bitkilerin yetiştirilmesi ile mümkün olabileceği görüşü V. Bitkisel İlaç Hammaddeleri Toplantısı'nda belirtilmişti. Bu sonucun daha ayrıntılı bir biçimde incelenmesi için VI. Bitkisel İlaç Hammaddeleri Toplantısı'nın ana konusu «Türkiye'de yetişen tıbbi bitkilerden hammadde elde edilme olanakları ile Türkiye'de tıbbi bitkilerin yetiştirilme imkanları ve faydaları» olarak tespit edilmiştir.

Bu konunun dışında kalan diğer araştırmalar yardımcı seksiyon «fito-kimyasal Araştırmalar» da Poster halinde sunulabilecektir.

Toplantıya ana konu ya da poster olarak verilecek bildirimlerin tamamı kitap halinde basılacaktır.

Bildirimlerin özetlerinin yazılacağı formlar Eylül ayı içerisinde gönderilecektir.

Düzenleme Komitesi Adına

Doç. Dr. Bilge ŞENER

Ana Konu : Türkiye'de yetişen tıbbi bitkilerden hammadde elde edilme olanakları ile Türkiye'de tıbbi bitkilerin yetiştirilme imkanları ve faydaları (Takdim 20 dakika, tartışma 10 dakika)

Diğer araştırmalar : Poster, 70x100 cm boyutlarında hazırlanacaktır. Ana konu ve poster bildiri özetlerinin gönderilmesi için son tarih 31 Ekim 1985

Yazışma Adresi: Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakognozi Anabilim Dalı Başkanlığı Etiler/ANKARA

III. FARMASÖTİK TEKNOLOJİ SİMPOZYUMU DÜZENLENİYOR

Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi tarafından iki senede bir İnternasyonel Farmasötik Teknoloji Simpozyumu düzenlenmektedir.

9-11 Eylül 1986 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi R Salonunda yapılacak Uluslararası III. Farmasötik Teknoloji Simpozyumunda konu olarak «Biyoyararlanım ve Farmasötik Parametrelerin Değerlendirilmesi» seçilmiştir. Simpozyum süresince ayrıca sağlıkla ilgili ürünler sergisi ve poster tebliğ bölümü bulunacaktır. Poster tebliğ bölümünde Farmasötik Teknoloji yanında Eczacılık ile ilgili diğer tebliğler de sergilenecektir.

Simpozyum Başvuru Adresi : Doç. Dr. Murat Şumnu Doç. Dr. Yılmaz Çapan

III. Uluslararası Farmasötik Teknoloji Simpozyumu Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı

Hacettepe/ANKARA

TEL : 24 22 40/1241 veya 2168

İLAÇ KUTULARINDA FİYAT VE SON KULLANMA TARİHLERİNİN AYRI TARAFLARDA OLMASINI İSTEDİK

1985/306

SAĞLIK VE SOSYAL YARDIM BAKANLIĞI
İLAÇ VE ECZACILIK GENEL MÜDÜRLÜĞÜ

ANKARA

Bazı ilaçların kutularında fiyat yazılı kısım ile imal ve son kullanma tarihlerinin yazıldığı yerlerin birbirlerine çok yakın olmaları nedeni ile bandrol yapıştırıldığında son kullanma tarihleri bandrol altında kalmakta-

dır. Bu durum hastaya «Kasten günü geçmiş ilaç satmak için eczacının bu şekilde hareket ettiği» kanısını uyandırdığı gibi ilerde eczacıların son kullanma tarihlerini kontrol etme imkanını ortadan kaldırmaktadır.

İlaç firmalarına kutulardaki son kullanma tarihi ile fiyat küpür kısmının kutunun ayrı ayrı yüzeylerine yazılması konusunda Müdürlüğünüzce gerekli uyarıda bulunulmasını saygılarımla arz ederim.

T.E.B.II. BÖLGE ANKARA
ECZACI ODASINA KANI
Dr' Ecz. Akın ÇUBUKÇU

T. C.

SAĞLIK ve SOSYAL YARDIM BAKANLIĞI

İlaç ve Eczacılık

Genel Müdürlüğü

Sayı : 13

ANKARA

Konu : İmal ve Son kullanma tarihi

5 Eylül 1985

II. Bölge Ankara Eczacı Odası

Konur Sokak No. 13/2

ANKARA

İLGİ : 21.8.1985 tarih ve 1985/306 sayılı yazınız.

İlgi yazınız incelenmiş olup, İlaç kutularında fiyat yazılı kısım ile imal ve son kullanma tarihlerinin yazıldığı yerlerin bandrol yapıştırıldığında imal ve son kullanma tarihlerinin kapatılmayacak şekilde birbirinden uzak olarak kutularda belirtilmesi doğrultusunda, Türkiye İlaç Sanayi Derneği, İlaç ve Kimya Endüstrisi İşverenler Sendikası ve Yerli İlaç Sanayicileri Derneği'ne 4 Eylül 1985 tarih ve 24711, 24712 ve 24713 sayılı yazılarla gerekli ikaz yapılmış olduğunu bilginizi rica ederim.

Ecz. Münip ÜSTÜNDAĞ

Genel Müdür Yardımcısı

S.S.Y.B. GENELGELERİ :

T. C.

SAĞLIK ve SOSYAL YARDIM BAKANLIĞI

İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü

..... **VALİLİĞİNE**

Bakanlığımızın 29.5.1985 tarih ve 5768 sayılı kontrole tabi uyuşturucu madde ve müstahzarların yazılacağı kendinden kopyalı seri numaralı üç nüshalı kırmızı renkli reçetelerin kullanılmasında bazı tereddütler olduğu görülmektedir.

Bakanlığımızca bastırılan söz konusu reçeteler hastane dışına çıkan yani serbest eczanelerce karşılanacak uyuşturucu madde ve müstahzarlar için kullanılacaktır.

Hastane içindeki uygulamanın eskiden olduğu gibi devam etmesi gerekmektedir. İlimiz dahilindeki tüm Üniversitelerle ilgili birimlere gerekli bilginin verilmesini rica ederim.

Dr. Adil OLCAY
Müsteşar Vekili

Bitkiler Eczaneye Giriyor

(Cumhuriyet - 6 Ağustos 1985)

Sağlık Bakanlığı bitkisel ilaç yapımını artırmak için önlemler alacak Bitkisel ilaçlar eczanelerde damla, kapsül veya poşet halinde satılacak.

Ankara, (Cumhuriyet Bürosu) — Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığı bitkisel ilaç yapımını özendirmek için önlemler alıyor. İlk etapta bitkisel ilaç satımını denetim altına almaktan çok, ruhsat alımını düzene koymak için çalışmalar yapan bakanlık, «bitkisel» ilaç ruhsat başvurularında istenecek bilgileri belirledi. İlaç ve Eczacılık Genel Müdürü Rıfat Öktem, tüm dünyada bitkisel ilaçlara karşı büyük bir eğilim olduğunu belirterek, «Bizim bitki örtümüz de buna uygun. Bitkisel ilaç yapımını yaygınlaştırmak istiyoruz» dedi.

Cumhuriyet muhabirine konu ile ilgili bir açıklama yapan Öktem, «Yurt dışındaki bazı eczanelerde sadece bitkisel ilaç satıldığını» söyledi. Öktem şöyle konuştu.

«Tüm dünya, içinde hiçbir kimyasal madde olmayan ve bütünüyle doğadan elde edilen bitkisel ilaçla-

ra yöneliyor. Sentetik ilaçlardan kaçma eğilimi var. Birçok ülkede bu iş endüstri haline gelmiş. Bizim bitki örtümüz de bitkisel ilaçlar yönünden çok zengin. Bu işi yaygınlaştırmak istiyoruz.»

Ruhsat almak için istenen bilgilerin neler olacağını belirlenmesinden sonra, bakanlığa on beş başvuru dosyasının geldiğini belirten Öktem, «Bakanlığımız, aktarlar ve baharcıların denetim altına alınması için de çalışmalar yapıyor. Bitkisel İlaç Ruhsat Komisyonu, aktarların bir disiplin altına alınmasının prensiplerini saptayacak. Aktarlarda satılan birçok bitkisel madde, eczacılık mesleğiyle ilgili olmayan kişilerce değişik hastalıklara karşı önerilmekte, hatta bazı reçeteler halinde de satışa sunulmakta. Tedaviyle ilgisi olmayan kişilerce bu şekilde tedavinin büyük sakıncalar doğduğuna inanıyoruz. Burada satılan bitkiler, sağlık koşullarında saklanmıyor. İlk etapta kanser ilacı, ülser ilacı gibi halkı yanıltan etiketleri vitrinlerine koymalarını yasakladık. Şimdi de buralarda nelerin satılıp, satılmayacağını belirleyeceğiz» biçiminde konuştu.

Bakanlığa bitkisel ilaç için başvuran firma veya kuruluşlar, bu ilaçları eczanelerde damla, kapsül, poşet ve benzeri şekilde üretilmiş olarak satacaklar. Uluslararası ölçülere göre hazırlanan ruhsat başvurularına göre, «İlacın imalat yöntemi, ambalajlanmış birim formüle ait dayanıklılık ile ilgili bilgilerle, ambalaj malzemesine ait bilgilere yer verilecek» Her ilaç için kendine özgü ambalaj malzemesine ait bilgiler dışında, özellikle dışardan ithal edilen poşet halinde hazırlanmış bitkisel çaylarda, «Poşetin hazırlanmış kâğıdın kalitesi, kullanılan ip ve kapatma materyali ile ilgili» açıklamalar yapılacak. Ayrıca ruhsat almak için başvurulur-

ken, «Kullanılış tarzını belirleyen bilgiler, beraberce bulunan bitkilerin birbiriyle olan etkilenme ve geçimsizlikleri ile bağımlılık yapıcı yapmadığı» belirtilecek. İlacın prospektüsü hazırlanırken ise, «İlacın adı, içindeki maddelerin varsa Türkçe ve Latince adları, ilacın etkisi ve esas kullanılışı, önerilen dozlar, kullanılış şekli, yolu ve zamanı, kullanılması sakıncalı olan yerler, yan etkileri, varsa diğer ilaçlarla olan etkileşimleri, firmanın adı ve süresi ile ilacın ruhsat tarihi ve numarası» gibi bilgilere yer verilecek.

İlacın ambalajında ise ayrıca, «Eczanelerde reçeteli veya reçetesiz satılabilir» ifadesi ile ilacın fiyatı gösterilecek.