

■ İyi Eczacılık uygulamaları ve Kronobiyoloji, Kronofarmakoloji, Kronot tedavi bakımından;

Eczacının Rolü...

Eczacılığın geleneksel hizmetleri ile çağdaş hizmet üretim anlayışı bitişmiş vaziyettedir...

Prof.Dr.Nurettin Abacıoğlu
Gazi Üniv. Eczacılık Fak.
Farmakoloji A.B.D.



Eczacılık, "hastalıkların tanı, tedavisinde ve hastalıklardan korunmada kullanılan doğal ve sentetik kaynaklı ilaç hammaddelerinden hareketle değişik farmasötik tipte ilaçların hazırlanmasını; analiz yöntemlerini, farmakolojik etkisinin devamlılığını, hastaya sunulmasını, emniyet, etkinlik ve maliyet bakımından en iyi biçimde kullanılması amacıyla gözetimini, ilaçla ve hizmetle ilgili standardizasyon ve kalite güvenliğinin sağlanmasına yönelik eğitimi veren; ilaç kullanımı sonucu gerek birey, gerekse toplum ölçeğinde ortaya çıkan çok yönlü sorunlara çözüm getirilmesinin esaslarını belirleyen meslek" olarak tanımlanmaktadır.

Tarihsel bir perspektif içinde bakılacak olursa bu tanımda, eczacılığın geleneksel hizmetleri ile çağdaş hizmet üretim anlayışı bitişmiş vaziyettedir. Çağdaş eczacılık hizmet üretim sürecinde ilaca ilişkin bilginin üretilmesi ve rasyonel olarak ilaç kullanımı sırasında hastanın bu bilgiden azami derecede yararlandırılması esastır. Öyleyse eczacılık meslek hizmeti eczacı tarafından iki basamakta üretilmek durumundadır. Birincisi hastanın yararlanacağı ve tedavisiyle ilgili ilaç bilgisinin üretilmesi ve ikinci basamakta da bu bilginin hastaya aktarım ve karşılıklı etkileşimle tedavinin yönlendirilmesi işlevidir. Bu bakımdan eczacı öncelikli olarak ilk basamak hizmet üretim sürecinde mesleki olarak nelere yanıt aramalyıza yanıt hazırlamak ve ikincil olarak da hasta ile etkileşim ve iletişim kanallarını kurmak durumundadır.

Mesleki olarak nelere yanıt aramalyız?

Eczacının, bütünlük eczacılık hizmeti çeşitlerinden olan, ilaca ilişkin bilgi üretme ve bunu insan odaklı bir hizmete dönüştürme sürecinde mesleki yanıt bulma zorunluluğunda olduğu başlıca sorular aşağıya dizilmiştir.

- ▶ Eczacının hizmet verdiği alanın belirlenmesi,
- ▶ Eczacılık mesleğinin sorumluluklarının belirlenmesi,
- ▶ Eğitim sonrası eczacıyı bekleyen sorunların belirlenmesi,
- ▶ Eczacılığın sürdürülme koşullarının belirlenmesi,
- ▶ Mesleki hizmetin verilme yöntemlerinin belirlenmesi,
- ▶ Meslekler arası ilişki ve dayanışma

koşullarının belirlenmesi,

▶ Meslekle ilgili toplam kalitenin belirlenmesi,

Bunların yanıtlanma ve uygulamaya geçirilme süreci kuşkusuz, bireysel eczacı etkinliği şeklinde değil eczacılık eğitim kurumları, eczacılık meslek örgütleri ve ulusal sağlık otoritesi ile ilaç üreticilerinin ortaklaşa çabalarının bir araya gelmesini gerektirmektedir.

Bu sorular içerisinde, eczacılar tarafından yanıt verilmesi gereken konulardan birisi meslekle ilgili toplam kalitenin tanımlanması hususudur. Bununla ilgili bir başka makalede ayrıntılı bilgi verilmiştir. Ancak, burada da konu hakkında biraz bilgi verilecektir.

Kalite ve toplam Kalite kavramı üzerine

Kalite sözcüğü çoğu kez pahalı, lüks, az bulunur ve üstün niteliğini çağrıştırmaktadır. Gerçekte kalite yukarıdaki sıfatları içermekle beraber, salt bunlarla ilgili olmayıp bir şeyin (mal, hizmet vs.) iyi ya da kötü olma özelliği, niteliği olarak ifade edilmektedir. Teknikte istenilen özelliklere ve bu özelliğin standartlarına uygunluk kaliteyi tanımlamaktadır.

Bu tanımlama çerçevesinde kalitede temel iki özellik bulunmaktadır. Bunlar, istenen özellik ve standartlara uygunluktur. İstenen özellik, tasarım kalitesi olarak adlandırılır. Bu, tercih edilen özelliklerin ürün veya hizmet tasarımında yer alması anlamına gelir. Standartlarına uygunluk ise, uygunluk kalitesi olarak adlandırılır ve gerçekleşen üretim veya hizmetin tasarımında belirtilen özelliklere uyması anlamında kullanılmaktadır.

Kalitenin istenen özellik ve standartlara uygunluğunun söz konusu olup olmadığını kontrol etmek gerekir. Her türlü malın veya hizmetin nitelik ve özelliğinin belirlenmesi için yapılan analiz ve denetim işlemine kalite kontrolü denir. Diğer bir anlatımla, istenen kalitenin oluşabilmesi için ürün ve/veya hizmet üretimindeki "sistem özelliklerinin" sağlanması gerekmektedir. İşte bu sistemin sağlanmasına kalite güvencesi denir.

Kaliteyi içinde barındıran temel kavram, toplam kalitedir. Toplam kalite, tüm etkinliklerdir. Bu etkinlikler, "pazarın araştırılmasından, ürünün üretilip, tüketicinin beklentilerine cevap veren bir hizmetle su-

nulmasına kadar veya bir hizmetle ilgili her türlü yapılanmayla ilgili planlama ve yapılanma etkinlikleriyle, bunun sunumu sürecindeki tüm aşamaları ve bunları destekleyen diğer etkinlikleri" kapsar.

Eczacılık hizmetleri ve Toplam Kalite

Eczacılık hizmetleri, ilaç üretim süreci dışında bir insan hizmetleri sektörüdür. İlaç üretimi ise doğrudan imalat sanayilerine özgü bir süreci tanımlar. Dolayısıyla bu sektörde üretilen ilacın kalitesinden, verilen hizmetin kalitesine kadar bütün üretim aşamaları bir "kalite özelliği" ne sahiptir ve bu kalite başta da bildirilen "istenen özellikler" ve bunlarla "ilgili standartlar" dan başka bir şey değildir. İnsan hizmetleri sektörel ve endüstriyel bir etkinliktir. Öyleyse bu etkinlik nedir diye sorgulanacak olursa, tanımı şöyle yapılabilir:

İnsan hizmetleri; başlıca sonucu toplumsal ilişki içinde tüketiyici olarak belirginleşen bireyin asgari yaşamsal gereksinimlerini veya fiziksel, ruhsal, duygusal ve benzeri karakteristiklerini değiştirmeye ve daha iyileştirmeye yönelik biçimde düzenlenmiş, sürekli etkileşimleri kapsayan sanayilere özgü bir tanımlamadır. Bu tanımlama eğitim, sağlık, sosyal-genel hizmetler gibi sanayileri içerir.

İnsan hizmetleri sanayiini, imalat ve doğal maddeleri işleme sanayilerinden ayıran önemli farklar bulunmaktadır. İnsan hizmetleri sanayiinde üretim ve tüketim eşzamanlı olarak gerçekleştirilir. Üretilen ürün maddi nesne değildir. Hizmet biçiminde üretilen ürün, iki veya daha çok insan arasındaki değişikliği içeren bir ilişkidir. Maddi bir üretim söz konusu olmadığından, tüketildiğinde üretilen herhangi bir şey de yoktur. Hizmet üreticileri maddi nesnelere üretmediklerinden, emeklerinin sermayeye dönüşümü gereklidir. Diğer bir ifadeyle, hizmet üreticileri bakımından göreceli üretken emek söz konusudur.

Sağlığın içerdiği vazgeçilmezlik, ertelenemezlik, ikame edilemezlik ve ulaşılabilirlik temel karakteristikleri, eczacılık hizmetlerine hasta odaklı veya insan odaklı hizmetler olarak yansıdığına, yüksek toplam kalite standartlarına erişmiş bir hizmet örgütlenmesi gerekliliği gündeme gelmektedir. Bu temelde İyi Eczacılık Uygulamaları ile ilgili tanım ve referansları hatırlamak yararlı olacaktır.

İyi Eczacılık Uygulamaları (Good Pharmacy Practice-GPP)

İyi Eczacılık Uygulamaları uygun kalitede eczacılık hizmet sunumudur. Ve eczacılar, hastalara sundukları hizmetin uygun kalitede olmasını sağlamakla yükümlüdür. Bu mesleğe özgü uygun kalitede hizmetin dayandığı temel felsefe kısaca şöyle özetlenebilir: "bütünleşik eczacılık hizmet ve uygulamalarının amacı, sağlığın geliştirilmesi ve toplumdaki hastalıkların engellenmesi etkinlikleri de dahil olmak üzere ilaç ve diğer sağlık ürünlerini topluma sunmak ve bunların uygun biçimde kullanımını sağlayarak bireye yardımcı olmaktır".

Bu felsefeye uygun olarak, hastalıklarda İyi Eczacılık Uygulamaları'nı da şöyle tanımlamak olasıdır: "hasta bireye tedavi gerektiğinde, maksimum terapötik sonucu elde etmek

ve istenmeyen yan etkileri önlemek için hastanın ilaç kullanım kalitesinin sağlanması ve tedavi sonuçlarının diğer sağlık personeli ve hastayla birlikte üstlenilmesi". İşte sayılan bu husus hastalık durumunda, İyi Eczacılık Uygulamasının temel ögesidir. Öyleyse bunun koşullarının da ne olduğunun hatırlanmasında yarar bulunmaktadır.

İyi Eczacılık Uygulamalarının koşulları

Uluslararası Eczacılık Federasyonu(FIP, İyi Eczacılık Uygulamalarının temel ilkelerini aşağıdaki gibi belirlemiştir. FIP'in beklentisi, uygulama örneklerinin bu standartlara doğru çekilmesini sağlamak için çeşitli ulusal etkinliklerin gerçekleştirilmesidir.

► *İyi Eczacılık Uygulamaları*, eczacılık hizmeti sunulan her ortamda eczacının öncelikli olarak hasta sağlığını gözetmesini gerektirir.

► *İyi Eczacılık Uygulamaları*, eczacılık hizmetlerinin temelinde, ilaç ve diğer sağlık ürünlerinin temin edilmesini, kullanımının izlenmesini, hastaya uygun bilgi ve danışmanlık hizmetinin verilmesini gerektirir.

► *İyi Eczacılık Uygulamaları*, rasyonel reçete yazılmasında ve ilaçların uygun biçimde kullanılmasında eczacının katkısını gerektirir.

► *İyi Eczacılık Uygulamaları*, eczacılık hizmetlerinin her birinin amacının bireye dönük olmasını, açıkça tanımlanmasını ve ilgili tüm kesimlere etkin biçimde iletilmesini gerektirir.

Kavramların ve uygulama genel koşullarının içeriği, eczacılık hizmetlerinde insan odaklı farmasötik bakım hizmetlerinin geleneksel hizmetler önünde bir yere oturduğunu göstermektedir. Bu anlamda, hasta bireye tedavi gerektiğinde, maksimum terapötik sonucu elde etmek ve istenmeyen yan etkileri önlemek için hastanın ilaç kullanım kalitesinin sağlanması ve tedavi sonuçlarının diğer sağlık personeli ve hastayla birlikte üstlenilmesi iyi eczacılık uygulamasının temel ögesidir. Öyleyse, eczacının lisans düzeyindeki eğitiminden, meslek içi eğitimine kadar bir dizi akademik süreçte, yeni düzenlemeler yapılmasıyla, öngörülen hizmette uygun eczacının yetiştirilmesi önde gelen bir görev olarak ilgili kesimlerin gündemine gelmektedir.

Bu türde bir eğitim almış ve mesleki formasyonunu sürekli meslek içi eğitim çalışmalarıyla geliştiren bir eczacının, hastaya veya sağlıklı bireye yönelik hizmet üretimi rasyonelleşecek ve gelişimlere açık çağcıl bir özellik kazanacaktır.

Eczacılık hizmeti üretimi ve Kategorik olarak ilaç etkisini değiştiren faktörlerle ilişkisi

Bütünleşik eczacılık hizmetlerinin, ilacın ürün özelliklerine yönelik hizmetler, ilacın ürün bilgisinin üretilmesine ilişkin hizmetler ve hasta odaklı hizmetlerle iç içe olduğu yukarıdaki bölümlerde açıklanmıştır. Bu hizmet kategorilerinin her üçü de ilaç etkisini değiştiren faktörlerle ilişkilidir. Vücutta ilaç etkisi ilacın farmakodinamisi ve farmakokinetik özellikleriyle yakından ilişkilidir. Farmakodinami ilacın organizmaya nasıl etki ettiği ile ilgilidir. Buna karşın farmakokinetik ise vücudun ilaç üzerinde neler oluşturduğu ve sonuçta ilaç etkisini nasıl

belirlediği ile ilişkilidir. İlaçların etkisi vücutta çeşitli faktörlere bağlı olarak değişir. Bunları başlıca iki başlık altında toplamak olasıdır. Bu başlıklar:

► Uygulama koşullarına özgü ilaç cevabındaki değişikliklerdir.

► Biyolojik sisteme özgü ilaç cevabındaki değişiklikler ve

Aşağıdaki bölümlerde, bu başlıklar çerçevesindeki faktörler, sadece alt başlıklar olarak dizilecektir. Ve bu başlıklardan sadece bir tanesi konuyla ilgili olarak tartışılacaktır.

Uygulama Koşullarına Bağlı İlaç Cevabındaki Değişiklikler

Tek veya çoklu ilaç uygulamasından sonraki ilaç etkisindeki değişiklikler ilaç ve/veya ilacın,

1. Oluşturduğu cevap boyutuna,
2. Farmasötik formülasyon ve şekline,
3. Uygulama yoluna,
4. Uygulama sıklığına ve
5. Uygulama ZAMANI'na bağlı olarak değişiklikler gösterir.

Biyolojik Sisteme Özgü İlaç Cevabındaki Değişiklikler

Biyolojik sisteme özgü ilaç cevabındaki değişiklikler ise,

1. Vücut ağırlığı ve dağılım hacmi,
2. Yaş,
3. Cinsiyet,
4. Genetik faktörler,
5. Hastalık halleri ve
6. Biyolojik ritimler zaman'a dayalı olarak ortaya çıkmaktadır.

İlacın cevabında, gerek biyolojik sisteme ve gerekse uygulama koşuluna bağlı olarak değişikliği oluşturan etmenlerdeki ortak parametre **BIYOLOJİK RİTİM** ve **ZAMAN**dır.

Öyleyse bu kavramın ne anlama geldiğini tanımlayarak kronobiyoloji, kronofarmakoloji ve kronotedavideki eczacının yeni rolünü açıklayabilmek mümkün olacaktır.

Kronobiyoloji, Kronofarmakoloji ve Kronotedavinin temelleri

Giriş ve klasik homeostaz

Sağlık bilimleri (tıp, eczacılık, diş hekimliği, hemşirelik) eğitim müfredatları klasik homeostaz teorisine göre düzenlenmiştir. Klasik olarak biyolojide, yaşayan organizmaların fonksiyonel organizasyonunun temeli "homeostazis" kavramı ile açıklanmaktadır. Kavram ilk olarak Fransız fizyolog Claude Bernard (1865, 1885, 1926) tarafından ortaya atılmış ve yüzyılın başlarında da Walter Canon (1929) tarafından geliştirilmiştir. Homeostazis "hem vücut olaylarının sabitliği (*steady state*), hem de bu sabitliğin sağlandığı mekanizmaları" belirleyen bir terimdir. Bu terim geniş anlamıyla, "yaşayan organizmalarda iç ortamın (*milieu intérieur*) değişmezliği" olarak kullanılmaktadır.

Doğal olarak biyolojik organizasyon için, iç ortamın sabitliği söz konusu edilirse bir zaman boyutunda yer alan insanın, fizyolojik fonksiyonlarının ve/veya hastalıkları ile bunun teşhis ve tedavisinde kullanılan ilaçların ve diğer yöntemlerinde sabit, değişmez ve zaman boyutundan bağımsız olarak düşünüldüğünü kestirmek güç olmasa gerekir.

Klasik tıbbi yaklaşım, biyolojik organizasyonun yer aldığı zaman boyutunu göz ardı ederek iç ortamın "milieu interieur" değişmezliğini kabul etmiştir. Sonuçta da, tıbbi bakımdan "ne zaman" sorusu sorgulanmadan sadece "neden, nasıl, ne ile ve ne kadar dozla" sorularına yanıt bulunmaya çalışılmaktadır.

Oysa yaşamımız çevresel uyarıcıların düzenlemesi altında zamana bağlı olarak ritmik bir devinim göstermektedir. Bu ritmik devinimler çeşitli fizyolojik fonksiyonlarımızdan, hastalık durumlarına kadar geniş bir sağlık olayları dizgesi oluşturmaktadır. Doğal olarak da hastalık durumlarında uygulanacak tedavi gerek hastalığın ritminden ve gerekse ilacın farmakodinamiği ve farmakokinetiğindeki zaman boyutlu değişikliklerinden etkilenmektedir. Öyleyse ilk yanıtlanması gereken soru biyolojik ritim nedir? olmak durumunda.

Kronobiyojik temeller:

Biyolojik ritim, biyolojik organizasyonun temelini oluşturan "biyolojik fonksiyonlarda öngörülebilir ve düzenli tekrarlayan değişiklikleri" tanımlar.

Bilimsel çalışmalar, organizmada 1000'i aşkın biyolojik fonksiyona ilişkin ritim bulunduğunu göstermiştir. Biyolojik işlevler çeşitli zaman boyutlarında organize olmuşlardır. Bu zaman boyutlarının, periyodları farklılıklar göstermektedir. Bunlar bir saniye ya da daha kısa süreli olanlardan başlayarak, 24 saat, 1 hafta, 1 ay ve hatta 1 yıllık sıklık değişimleri gösteren ritimler şeklindedir.

Sirkadiyan veya 24 saatlik ritimler, kalp hızında, vücut ısısında, kan basıncında, kan akımında, atım hacminde, periferik rezistansda, EKG parametrelerinde, hormonların, nörotransmitterlerin, ikincil ulakların (kortizol, melatonin, insülin, prolaktin, atrial natriüretik hormon, noradrenaline, smp) plazma konsantrasyonlarında, renin anjiyotensin-aldosteron sisteminde, kan akışkanlığında, agregasyonunda ve fibrinolitik aktivitede, glukoz, elektrolit, plazma proteinlerinin plazma konsantrasyonlarında, dolaşımdaki kırmızı ve beyaz kan hücrelerinin ve trombositlerin sayısında görülmektedir. İlave olarak akciğerlerin bir çok fonksiyonunda, pik akımda, dakika hacminde, uyunçda, FEV₁'de (*Forced Expiratory Volume*), karaciğer fonksiyonlarında (metabolizma, hepatik kan akımı, ilk-geçiş etkisi) ve böbrek fonksiyonu

Frekans Ritimleri

Tablo 1

Ritim Alanı	Genişlik
Ultradiyan	t < 20 (S)
Sirkadiyan	20 S ≤ t ≤ 28 S
Infradiyan	t > 28 S
Sirkaseptan	t=7 ± 3 gün
Sirkadiseptan	t=14 ± 3 gün
Sirkavijintan	t=21 ± 3 gün
Sirkatrivijintan	t=30 ± 5 gün
Sirkannual	t=1 sene ± 3 ay

t :periyot
S:saat

Ultradiyan ritim alanı frekansları ve bu alanlar içindeki fizyolojik ve davranışsal osilasyonlar

Ritim Alanı Frekansı (Her t 20 Saatte 1'den fazla Siklus)	Fizyolojik ve Davranışsal Osilasyon
Her saniye 1'den fazla siklus	Visüel sistem ⇒ 400-700 nm İşitme sistemi ⇒ 15-20.000 Hz EEG dalgaları ⇒ 0,5-40 Hz
Her dakikada 1'den fazla siklus	Kalp hızı ⇒ 50-90 atım/dak. Solunum sayısı ⇒ 15-25 sol./dak. Gastrik motilite ⇒ 3 kas./dakika
Her saatte 1'den fazla siklus	Kan dolaşımı Çeşitli enzim aktiviteleri
Her 20-24 saatte 1'den fazla siklus	Yeme İçme Ürinyasyon Defekasyon REM/non-REM uyku-basamakları

Tablo 2

Sirkadiyan ritim alanı frekansları ve bu alanlar içindeki fizyolojik ve davranışsal osilasyonlar

Ritim Alanı Frekansı (Her t ≤ 20 S t ≤ 28 Saatte yaklaşık 1 siklus)	Fizyolojik ve Davranışsal Osilasyon
≈ 24 saatte yaklaşık 1 siklus	Dinlenme/Aktivite (Uyku/Uyanıklık) Vücut endojen ısısı Kan basıncı Yorgunluk/Dinçlik Ruh durumu Stres Fiziksel ve mental performans

Tablo 3

(glomerüler fonksiyon, renal plazma akımı, elektrolit atımı, pH, idrar hacmi) gün içinde

değişmektedir. Mide asit sekresyonunda, gastro-intestinal motilite, mide boşaltım zamanı ve gastro-intestinal perfüzyon da önemli sirkadiyan varyasyonlar göstermektedir.

Biyolojik ritimlerde sık karşılaşılan frekans ritimleri ile ultradiyan, sirkadiyan ve infradiyan ritim örnekleri:

Frekans ritimleri yukarıda tablo 1'de topluca örneklendirilmiştir. Diğer ritim alanlarına ilişkin örnekler de tablolar halinde verilmiştir ve söz konusu olan fizyolojik, fizyopatolojik örnekler davranış osilasyonları olarak gösterilmiştir.

Tabloda da belirtildiği üzere ultradiyan ritimlerin frekansları saniyelerden başlayan ve 20 saate kadar süren ritimleri içermektedir. EKG ve EEG kayıtlarında gözlemlenen ritimler bu türden ultradiyan ritimlerdir. İnsanda ki menstrüel siklus infradiyan ritim alanındaki sirkatrivijintan ritimlere örnektir. Göç, kış uyu-

İnfadiyan ritim alanı frekansları ve bu alanlar içindeki fizyolojik ve davranışsal osilasyonlar

Ritim Alanı Frekansı (Her t > 28 S Saatte 1'den az siklus)	Fizyolojik ve Davranışsal Osilasyon
Her bir lunar periyotda (29.53 gün) yaklaşık 1 siklus	Menstrüel siklus Lunar siklus fazlarına insan/primat menstrüel faz kilitlemesi Memeli gebelik süresinde 30 günlük ortak çarpanlar
Her bir mevsimsel/yıllık periyotda yaklaşık 1 siklus	İnsan ve memeli hayvanların doğumu Mevsimsel Afektiv Bozukluk Sendromu (SADS) Serebrovasküler kazalar ve respiratuar ölümler Ani-bebek ölümleri Cinayet,İntihar

Tablo 4

Hastalıklarla ilgili zamansal organizasyon: Kronopatoloji

Bireyin biyolojik zaman yapısında, fonksiyonel bozukluklara veya organik hastalıklara bağlı ortaya çıkan değişiklikleri inceleyen bilimsel disiplin kronopatolojidir. Bu bağlamda, İnsanın biyolojik zamanın organizasyonuna bağlı olarak, özellikle 24 saatlik sirkadiyan ritim gösteren ve başlangıcı ve semptomları rastgele olarak ortaya çıkmayan, bazı hastalık halleri de klinik olarak teşhis edilebilmektedir.

Bu hastalıkların günün ritimleri aşağıda gösterilmiştir.

Allerjik ve Immunolojik Bozukluklar: Allerjik Rinit:

Nazal inflamasyonla beraber ortaya çıkan saman nezlesidir. Ev tozu, hayvan tüyü, polen, bazı yiyeceklerle aşırı duyarlılık sonucu ortaya çıkar. Başlıca semptomları olan aksırık, burun akıntısı ve tıkanıklığı gece uykusu ve gün boyunca oranda yataktan kalkış saatlerinde şiddetlenir.

Pulmoner hastalıklar: Astma:

Klinik olarak, öksürük ve balgam çıkarma şikayetlerinin en az 2 yıl üstüste ve en az 3 ay süreyle devam etmesi hali olarak tarif edilmektedir. Hastaların çok büyük çoğunluğunda semptomlar, diğer görülme zamanlarına karşın 100 kez daha sıklıkla uykudan uyanmadan önceki son 1-2 saat içinde ve daha çok kış aylarında görülmektedir. 500 yıl önce John Flayder tarafından "nöbetlerin gece uykusundan sonra ortaya çıktığını gözledim" şeklinde belirtilmiştir.

Romatik Hastalıklar: Romatoid artirit:

Eklemlerde şekil bozukluğu, eklem dışı

yumuşak dokularda ve iç organlarda ise çeşitli lezyonlarla ortaya çıkan kronik, simetrik, ilerleyici ve poliartiküler karakterde sistemik, inflamatuvar bir romatizmal hastalık. Sabah tutukluğu, simetrik tutulma, monoartirit, ateş, halsizlik, ağrı gibi semptomlar yataktan kalkış sırasında şiddetlenir.

Osteoartirit:

Eklem kırırdağında dejenerasyon ve kemik hipertrofisi ile kendisini gösteren kronik, ilerleyici bir eklem hastalığı. Bir veya daha fazla eklemde tutulma, tutulan eklemde şişlik, sıcaklık, ağrı, tutukluk, hareket kısıtlanması, fleksiyon deformitesi gibi semptomlar öğleden sonra ve akşam şiddetlenerek kötüleşir. Ağrı yorulmakla artar, dinlenmekle hafifler.

Gastrointestinal Hastalıklar:

Mide Ülseri :

Midede mukoza direncinin ortadan kalkması ve asit-pepsin etkisiyle gelişen, mide kas tabakasına kadar ilerleyen mukoza lezyonudur. Genelde epigastriyumda yanma, ağırlık hissi, kemirici-kıvrandırıcı açlık veya tokluk ağrısı gibi semptomlarla seyredir. Ağrı genellikle günlük öğünleri takiben mide boşalmasından sonra, akşam geç saatlerde ve sabahın çok erken saatlerinde uykudan uyandırarak ortaya çıkar.

Nörolojik Bozukluklar: Migren:

Etiyolojisi tam olarak anlaşılamamış vas-küler nitelikteki bir baş ağrısıdır. Aljezik mediyatör sentez ve salıverilmesinde artış bulunmaktadır. Migren tipi baş ağrıları sabah uykudan uyanıldığında geceye göre daha sık oluşur.

Epilepsi:

Ani başlayan, kendiliğinden geçen, tekrarlamaya eğilimli paroksizmal beyin fonksiyon bozukluğudur. Tutarıklar (epilepsi nöbetleri) günün veya gecenin sadece belirli saatlerinde ortaya çıkar. Gece uykusunda başlayanlar sabah sonlanır. Hastalar arasında tutarık kalıpları değişikli-
k bireysel gösterir.

Baş ağrısı: Baş ağrıları sabah erken saatlerde şiddetlidir.

Kardiyovasküler Hastalıklar: Stabil Anjina :

Miyokardın oksijen gereksinmesi ile koroner arterlerdeki kan akımı arasındaki uyumsuzluk sonucu ortaya çıkan prekardiyal veya retrosternal ağrıdır. Göğüs ağrısı ve elektro-kardiyografik (EKG) anormallikler (ST segmentinde depresyon) yataktan kalkıştan sonraki ilk 4-6 saatler arasında siktir.

Stabil olmayan (Prinzmetal) Anjina:

Koroner vazospazma bağlı ortaya çıkan paroksizmal ağrıdır. EKG anormallikleri uykusu sırasında sık olarak görülür. ST-segmentinde yükselme gece uykusunun ortasında, uykunun geç saatlerine göre daha sık görülür. Göğüs ağrısı dinlenme sırasında bile duyumsanabilir.

Kalp Krizi-Miyokard İnfarktüsü:

İnsanlarda Kronofarmakodinamik Çalışmaları Yapılan Bazı Kardiyovasküler İlaçlar

Beta Reseptör Antagonistleri	
Asebutalol	Metoprolol
Atenolol	Nadolol
Bevantolol	Oksprenolol
Bopindolol	Pindolol
Labetolol	Propranolol
Mepindolol	Sotalol
Bisoprolol	Karvedilol
Nebivolol	Timolol (IOP)
Beta Agonistler	
Ksamoterol	Midodrin
Terbutalin (IOP)	Adrenalin (IOP)
Kalsiyum Kanal Blokerleri	
Amlodipin	Nirendipin
Nifedipin	Verapamil
Nisoldipin	Lasidipin
Diltiazem	İsradipin
Nikardipin	

Tablo 5.a

Koroner arterlerden birinin ateroskleroz plağı ile ve/veya trombusla tıkanması sonucu beslenemeyen kalp kasının iskemik nekrozu olarak tanımlanır. Genellikle ve hastaların büyük bir çoğunluğunda sabah erken yataktan kalkış saatlerinde ortaya çıkar.

İnme:

Geçici iskemik atak, ilerleyici ve tam inme olmak üzere 3 çeşidi olan az veya çok motor veya duyuşsal bozukluğa yol açan damarsal beyin hastalığıdır. Genellikle ve hastaların büyük bir çoğunluğunda sabah erken yataktan kalkış saatlerinde ortaya çıkar.

Hipertansiyon:

Dinlenme halinde arter kan basıncının 140/90 mm Hg dan daha yüksek olması durumudur. Kan basıncı ölçümlerindeki yüksek düzey okumalar tipik olarak yataktan kalkışı takip eden geç sabah saatlerinde ortaya çıkmakta ve bu düzey öğleden sonra ortalarına değin sürmektedir. En düşük düzeyler ise erken uykusu saatlerinde ölçülebilmektedir.

Konjestif kalp yetmezliği:

Semptomlar gece kötüleşir.

Hematolojik hastalıklar

Trombotik ve hemorajik hasar:

İnsidansı sabah günlük aktivitenin başlangıcında en yüksektir. Burada sadece, sirkadiyan zaman kavramı ile etkilenen hastalık örnekleri verilmiştir. Hastalıkların zaman modelleri bir haftalık, menstrüel siklus ve bir yıllık zaman dilimleri arasında yer alır.

Kronoterapinin Temelleri

Güncel Tıbbi Tedavi Yaklaşımı

Günümüzde klinik durumların tedavisinde tipik homeostatik yaklaşım ilaçların sabit kan ve doku konsantrasyonu sağlayacak şekilde tedavinin düzenlenmesidir. İlaç düzeyleri 24 saat boyunca sabit tutularak hastaların tedavi gereksiniminin en iyi biçimde giderileceği kabul edilmekte çünkü ilaç düzeylerinin sabit olmasının ilaç etkisinin de sabit olması anlamına geldiği düşünülmektedir. Semptomların şiddeti ve hastalıkların akut alevlenme riski konusunda bilinen gece-gündüz ve diğer zaman bağımlılığı

İnsanlarda Kronofarmakodinamik Çalışmaları Yapılan Bazı Kardiyovasküler İlaçlar	
ADE İnhibitörleri	
Kaptopril	Enalapril
Kinapril	Lisinopril
Perindopril	Spirapril
Benazepril	
AT ₁ -Reseptör Blokerleri	
Losartan	Irbesartan
Diüretikler	
Hidroklortiyazid	Piretanid
İndapamid	Torasemid
Furosemid	
Antihiperlipidemikler	
Klofibrat	Simvastatin
Bezafibrat	
Organik nitratlar	
Gliseril-trinitrat	Isosorbit-5-mononitrat
Isosorbit-dinitrat	
Diğerleri	
Klonidin	Potasyum klorür
Fentolamin	Sodyum nitroprussid
İndoramin	Prazosin

Tablo 5.b

Beta Reseptör Antagonistleri	
Atenolol Propranolol	Arotinolol (α , β bloker)
Organik Nitratlar	
İsosorbit 5-mononitrat	İsosorbit dinitrat
Kalsiyum Kanal Blokerleri	
Nifedipin Diltiazem	Nitrendipin Verapamil
Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri	
Enalapril	
Diğer İlaçlar	
Digoksin Metildigoksin Amiodaron Dipiridamol	Tirasizin Potasyum klorür Kinidin

Tablo 6

değişiklikler, ilaçların farmakokinetik özellikleri, güvenilirlikleri ve etkilerindeki sirkadiyan ritimlerle birleştirildiğinde ilaçlarla tedavide yeni bir yaklaşım gerektiği ortaya çıkmaktadır. Bu yaklaşım da kronoterapidir.

Kronoterapi

Kronoterapi hastalıkların ilaçtan etkilenmesindeki ve/veya hastaların ilaç yan etkilerine toleranslarındaki ritmik değişikliklerle uyumlu biçimde, ilaç konsantrasyonlarını zamana yayarak tedavilerin etkinliğini ve güvenliğini artırmanın bir yoludur. Diğer bir tanımlamayla, kronoterapinin amacı ilacın zamansal olarak beklenen etkilerinin yan etkilerinin de minimize edilmesiyle optimizasyon edilmesidir.

Bir hastalığın şiddetinin ve semptomlarının 24 saat ve/veya başka sürelerle değişkenlik gösterdiğinin bilinmesi halinde kronoterapötik yaklaşım endikasyonu vardır. Kronoterapi ilkelere uygulanması için, ilaçların terapötik etkilerinin vücudun doğal ritimleri ile hastalıkların kalıplarına senkronize olabilecek biçimde uyumlandırılması gerekmektedir. Kronoterapinin hedefi, hastanın ilaca en çok gereksinimi olduğu zamanda büyük dozda, gereksiniminin azaldığı zamanlarda da daha az dozda verilmesidir. Geniş çaplı klinik deneyler, sirkadiyan zaman yapısı dikkate alınarak ilaçların uygulanması durumunda belirli konvansiyonel tedavilerin etkinlik ve güvenliğinin arttığını ortaya koymuştur.

Deneyel ve klinik araştırmalar, kronoterapötiklerin özellikle aşağıdaki durumlara ilgili olduğunu ortaya koymuştur:

► Peptik ülser hastalığı, konjestif kalp yetmezliği ve hasarı, miyokard infarktüsü, astma, artrit ve allerjik rinitte hastalık semptomlarının şiddetlenmesi veya oluşma riski 24 saat veya menstrual siklus süresince değişebilir. Buna ilişkin kronoterapi yapabileceği yaklaşımları geliştirilmiştir.

► Kronobiyolojik bileşmeler, ilacın tedavi/toksosite oranını değiştirirler Bu da, özellikle kanser hastalıklarının tedavisi ve antitümör ilaçlar bakımından çok önemlidir.

► İlaç kinetikleri ve dinamiklerinin biyolojik ritimlere bağlı olduğu pek çok klinik ve deneyel çalışmayla kanıtlanmıştır.

► Hormon süstitüsyonunda farmakoterapinin amacı, sağlıklı bireylerde hormon düzeylerindeki ritmik değişiklikleri taklit etmektir. Bu kronoterapötik yaklaşım, sentetik korti-

kosteroid ve üreme ile ilgili hormonların farmasötik şekil olarak yeni tasarımlarını olanaklı kılmuştur.

► Hipotalamik amenorenin kontrolü için, luteinleştirici hormon salıverici hormonunun episodik salıverilme osilasyonuna uygun bir ilaç infüzyonunun ancak uygulama zamanının iyi ayarlanmasıyla ulaşılabildiği saptanmıştır.

► 1960'lerde, Medrol klinik uygulamalara dahil olduğunda, günde bir kez sabah veya değişen günlük dozlama stratejileri ile, ilk kronoterapötik yaklaşım oluşturulmuştur.

► Peptik ülser hastalığının kontrolünde, tablet şeklindeki konvansiyonel H₂ reseptör antagonistleri günde bir kez akşam veya proton-pompası antagonistleri günde bir kez sabah şeklinde ve hastalığın ritmine uyumlu olarak tedavide kullanılır duruma gelmiştir (Axid, Pepsid, Tagamet, Zantac, Prilosec).

► Spesifik teofilin tablet formülasyonları günde bir kez akşam nokturnal astmanın tedavisinde kullanılmaktadır (Uniphyll).

► HMG-CoA redüktaz antagonistlerinin gece uygulanması (Lescol, Mevacor, Pravachol ve Zocor) antihiperlipidemik olarak etkilerini önemli ölçüde artırmaktadır.

► Kronoterapötik bir diğer yaklaşım örneği de hipnotiklerin yatma zamanından önce uykunun indüklenmesi ve devamının sağlanmasında kullanılmasıdır (Ambien, Dalmane, Halcion, Prosom ve Restoril).

► Esansiyel hipertansiyon veya iskemik kalp hastalığı olan hastaların tedavi optimizasyonları bakımından verapamil HCl, 24 saatlik kontrollü salım yapan dozaj formu şeklinde (Covera-HS) gece-yatma zamanından önce uygulanmaktadır.

► Erken doğumda ve erken doğum sancılarında uterus kontraktilesindeki sirkadiyan ritimlere bağımlı tokolitik ilaçların uygulama zamanının ayarlanması da bir diğer kronoterapötik yaklaşım biçimini oluşturmaktadır.

Bu bağlamda Türkiye'de bulunmamakla beraber diğer ülkeler bakımından klinikte kullanılan kronoterapötikler aşağıda bir kez daha özetlenmiştir.

Uygulamada Kullanılan Çeşitli Kronoterapötikler

- Verapamil HCl (Covera-HS™)
- H₂ Reseptör Antagonistleri
- HGM-CoA Redüktaz İnhibitörleri
- Antiinflatuvar Kortikosteroidler
- Teofilin (Uniphyll™)
- Uterus Gevşetici İlaçlar
- Anti-kanser ilaçlar için taşınabilir infüzyon pompaları

Kronoterapi Çerçevesinde Eczacının Yeni Mesleki Rolü

Eczacı, farmasötik bakım hizmetini yerine getirirken kuşkusuz ilaçların akılcı bir biçimde kullanılmasını sağlamayı birincil hedefi olarak kabul etmektedir. Bu kavram içerisinde hastanın tedaviden maksimum yarar sağlaması, yan etki risklerinin azaltılması için optimum bir tedavi şemasının takibi ve ilaç tüketiminin azaltılması yarar/maliyet oranlarının ilki adına yükseltilmesi ve ikincisi adına da düşürülmesi etkinliklerini de içermektedir. Bu çerçevede bakıldığında akılcı ilaç kullanımının sadece,

uygun ilacın, uygun endikasyonda, uygun uygulama yolundan ve hasta uyuncunu temin ederek verilmesi ile sağlanmadığı anlaşılmaktadır. Bunun temin edilebilmesi için uygun zamanda da ilacın verilmesi gerekmektedir. İşte ilaç kullanımında zamana yönelme kavramı bununla ilgilidir.

İlaç Kullanımında Zamana Yönelme

Eczacılar aşağıdaki soruları kendilerine ve/veya hastalarına yöneltilmelidir!

- Tedaviye başlamadan önce: Semptomlar günün hangi saatinde kötüleşiyor?
- İlacınızın yararlı olduğunu ilk olarak ne zaman farkettiliniz?
- İlaç/lar ne kadar iyileştirici etki sağladı?
- İlacın/ların etkisi ne kadar sürdü?
- İlaç/ların etkisinin yavaş yavaş azaldığını ne zaman hissettiliniz?
- İlaç/lara ilişkin varsa, bir yan etki gözleminiz ne zaman ortaya çıktı?
- Yan etkinin/lerin günün içi daha çok farkedilebilir zamanları oluyor mu?
- Kendinizi gün içinde ne zaman en iyi hissediyorsunuz?
- Tedaviden öncekine göre zamansal olarak ilacınız size daha iyi geliyor mu?

Bu soruların cevaplarını temin amacıyla küçük bir gündelik notun tutulması ve böylesi bir takip için bunların hastalardan istenmesi kuşkusuz hastalık tedavisinde çok önemli ufuklar açacaktır. Ayrıca hekim reçetesiyle hatırlanacak ve hatırlatılması gereken diğer hususlarda şunlardır.

- İlaç ne zaman, ne kadar ve hangi sıklıkla alınacak?
- İlaç öğün öncesi mi, sonrası mı, yemekle beraber mi yoksa yiyecek olmadan mı alınacak?
- İlaç günde kaç kez alınacak?
- İlaç dozları sabah, yatma saati veya başka bir zaman gibi özel bir zamana hedeflendirildi mi?
- Bir doz unutulursa ne yapılacak?

SONUÇ

Bu yazıda, eczacılar açısından yeni kavramlar tartışılmıştır. Mesleki hizmetin verilmesi ile ilgili kalite standart ve özellikleri olan İyi Eczacılık Uygulamalarında eczacının rolü bakımından özgün bir perspektif çizilmektedir. Yine bu yazıda bu perspektifin tanımı bakımından gerekli olan bilgilendirme bir dizin içinde yapılmıştır. Bu dizin şöyle bir akış takip etmiştir. Başlangıçta, İnsanın biyolojik zaman yapısı çerçevesinde fizyolojik aktivitelerinin biyolojik ritimlere bağlı olarak senkronize edildiği anlatılmıştır. Senkronizasyonun daha çok 24 saatlik-sirkadiyan ritimlerde görüldüğünün yanısıra, saniyelerle ölçülebilen veya haftalık, aylık, mevsimlik, yıllık gibi ritimlerin de gündelik yaşamımızı etkilediği belirtilmiştir. Hastalıkların ve semptomlarının günlük ve rastgele olmayan ritmik özellikler gösterdiği örnekleriyle açıklanmış ve bu perspektifte gerek kronofarmakoloji ve gerekse kronoterapi kavramsal olarak tartışılmıştır. Sonunda da, eczacının bütünsel eczacılık hizmetleri içerisinde farmasötik bakım verme hizmetinin öznel bir örneği olarak ilaç kullanımında zamansal yönelme ve yönlendirme kavramı yeni bir mesleki rol olarak sunulmuştur. ■

Vitamin shoplar...

Uzun süredir üzerinde hassasiyetle durduğumuz vitaminlerin eczane dışında satılmasına olan tepkilerimize şu günlerde yenilerinin de eklendiğini üzülen gözlemlemekteyiz.

Alışveriş ve hipermarketlerin içinde açılan, üstelik pharmacy kelimesinin de içinde bulunduğu isimlerle hizmet veren mağazaların vitaminlerden sonra bebek mamalarını da satmaları kabul edilir bir oluşum değildir. Rant uğruna bebek sağlığını da tehlikeye atan düşünceyle sonuna kadar mücadelemizi, değişik platformlarda kararlı bir şekilde sürdüreceğiz.

Bir müşteri gibi girdiğimiz bu mağazalardan birinde kulak misafiri olduğumuz satıcının, müşterilere sunduğu satış tekniği inanılır gibi değildi. Pazarladığı vitaminlerin nerede ne zaman kullanılması gerektiğini bilmeden, yan etkilerinin olup olmadığını anlatmadan ayrıca bir gıda mühendisi tarafından, sadece vitaminin nasıl etkili olduğunu anlatan diyalog, konunun ciddiyetinin boyutlarını anlatmaya yeterliydi.

Gerek fiyatlarının yüksekliği gerekse uzman kişilerin kontrolü olmadan satılan bu mama ve vitaminlerin ileride insan sağlığı açısından ciddi sıkıntılar yaratacağı kaçınılmaz olacaktır.

Konunun önemi ilgili makamlara, üretici ve satıcı firmalara gerekli uyarılarla aktarılmıştır. Kısa sürede çözüme ulaşılması için eylemlerimizi sürdüreceğiz.

VEFAT

Değerli
meslektaşımız
Meral Koçhan'ın
oğlu

SERHAT ALI KOÇHAN'I

elim bir trafik kazası sonucu
kaybetmenin üzüntüsünü
yaşıyoruz.

Merhuma tanrıdan rahmet,
kederli ailesine ve yakınlarına
başsağlığı
dileriz.

BURSA ECZACI ODASI

VEFAT



Değerli
meslektaşımız

ERKAN ONUR'U

kaybetmenin üzüntüsünü
yaşıyoruz.

Merhuma tanrıdan rahmet,
kederli ailesine ve yakınlarına
başsağlığı
dileriz.

BURSA ECZACI ODASI

VEFAT



Değerli
meslektaşımız

İDRİS TAŞKIN'I

kaybetmenin üzüntüsünü
yaşıyoruz.

Merhuma tanrıdan rahmet,
kederli ailesine ve yakınlarına
başsağlığı
dileriz.

BURSA ECZACI ODASI