

# İlaç Hammaddeleri Üretiminde Ulusal Mineral Kaynakların Değerlendirilmesi

**Dr. Erçin ERCİYAS\***

Ülkemizin ekonomisi için son derece önemli olan döviz sorununun çözümüne katkıda bulunacak önerilerden birisi de değişik endüstri kolları tarafından dışalımla sağlanan hammaddelerin yurt içinde üretilmesi şeklinde özetlenebilir. Yerli hammadde üretimi için ulusal doğal kaynakların planlı kalkınma politikasına uygun olarak işletilmesi öncelik almaktadır. Bu çalışmada büyük ölçüde dışalımla sağlanan ve ilaç yapımında kullanılan hammaddelerin (aktif ve yardımcı maddeler) doğal öz kaynaklardan üretilmesi incelenmiştir. İlaç hammaddelerinin doğal kaynaklardan elde edilmesinde en fazla önerilen bir çözüm yolu Türkiye bitki örtüsü içerisinde geniş yayılış gösteren tıbbi bitkilerin değerlendirilmesidir. Çok az araştırılmasına karşın mineral kaynaklarımızın da ilaç hammaddesi üretiminde kullanılması zorunludur. Bu alanda gerekli yatırımların yapılamamasının nedenleri arasında yöntem-teknoloji konusunda araştırma azlığı, ihtiyaç sahibi firmaların üretilen hammadde kalitesini düşük bulmaları ve minerallerin işlenmeden satılmasının kolaylığı sayılabilir. İşlenmeden çok ucuza yurt di-

şına satılan minerallerin yurt dışında temizlendikten sonra bir başka endüstri kolu tarafından pahalı ve döviz ödemek suretiyle tekrar satın alınması ülke yararına değildir.

Devlet Planlama Teşkilatı (DPT) nın verdiği bilgilere göre ülkemizde çeşitli ve zengin mineral rezervleri vardır. Ayrıca inorganik tepkimeler kolay yürüyen tepkimelerdir ve verimleri yüksektir. Mineral kaynakların fiziksel yöntemlerle temizlenerek doğrudan ilaç yapımında kullanılması mümkündür. Bazı kimyasal yöntemlerle temizlenmesi sırasında kullanılan diğer inorganik maddeler yerli, ucuz ve kolay bulunabilir niteliktedir.

Bu çalışmada, SSSYB İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü tarafından Türkiye'de tüketilen ilaç hammaddeleri olarak belirlenen ve ulusal mineral kaynaklardan üretilmesi mümkün olan inorganik bileşikler (Tablo 1) incelenmiştir. Ayrıca bu tabloda yer alan alüminyum hidroksit, magnezyum karbonat, magnezyum hidroksit, sodyum bikarbonat ve baryum sülfat TÜBİTAK Uygulayıcılarla İlişkiler Ünitesi tarafından yurdumuzda öncelikle üretilmesinde yarar görülen hammaddeler listesinde de yer almıştır.

Tablo 1  
1980 Yılında Tüketilen Hammaddeler

Madde adı	Birim fiatı	Miktarı (kg)
Aluminyum hidroksit(x)	0.67 \$	2.000
Baryum sülfat	0.55 \$	135.000
Kalsiyum fosfat		
— dibazik	0.55 \$	243.000
— dibazik anhidr	1.12 \$	2.000
— tribazik	0.72 \$	2.150
Sodyum bikarbonat	8.24 DM	2.250
Kaolen	2.80 FF	26.825
Magnazyum hidroksit	1.12 \$	10.250
Magnezyum karbonat	0.53 \$	21.800
Sodyum gliserofosfat	3.60 \$	850 (1977 yılı)
Sodyum sülfat	0.94 \$	800 (1977 yılı)

(x) 1977 yılında 22.920 kg koloidal aluminyum hidroksit, 23.570 kg kurutulmuş jel aluminyum hidroksit ve 2.500 kg kurutulmuş aluminyum hidroksit tüketilmiştir.

### İNCELENEN BİLEŞİKLER

#### Aluminyum Hidroksit Al (OH)<sub>3</sub>

Aluminyum hidroksit suda çözünmediği için süspansiyonları jel halinde midenin iç yüzeyini kaplamak suretiyle mideyi mekanik olarak korur. Oral yoldan kullanıldığında midedeki hidroklorik asit ile suda çözünen aluminyum klorür vererek Al<sup>3+</sup> iyonlarının farmakolojik etkilerini (1) gösterir. Gastrik antiasittir. Peptik ülser tedavisinde kullanılır.

Elde Edilmesi: 1. Doğal bir aluminyum bileşiği olan Boksit'ten aşağıdaki yöntemle elde edilmesi mümkündür (1).

Boksit'in kimyasal yapısı hidrate aluminyum oksittir.

Boksit önce bir alkali ile etkileştirilerek sodyum mataluminat (NaAlO<sub>2</sub>) elde edilir. Bu aşamada suda çözünmeyen bütün bileşikler çöker ve böylece temiz NaAlO<sub>2</sub> çözeltide kalır ve Al (OH)<sub>3</sub> çöker.

2. Potasyum şapı sodyum karbonat ile etkileştirilerek Al (OH)<sub>3</sub> çöktürülür ve çökelek sülfat iyonları kalmayınca kadar saf su ile yıkanır (1).

Tepkimeye giren sodyum karbonat ve şap yerli üretimle sağlanabilir. Mersinde kurulu özel bir şirket had sodyum klorürden sodyum karbonat üretmektedir. Potasyum şapı ise ülkemizde geniş yataklar halinde mevcuttur ve bir özel şirket aluminyum sülfat üretmek amacı ile bu kaynaktan

yararlanmaktadır. Maden Tetkik Arama (MTA) Enstitüsü tarafından oldukça ayrıntılı rezerv çalışmaları yapılmış ve yurdumuzda bu mineralin 17 milyon ton görünür ve muhtemel rezervi saptanmıştır.

#### Baryum Sülfat $BaSO_4$

Baryum atomunun atom numarasının yüksek olması, bileşğinde suda, seyreltik asit ve alkalilerde çözünmemesi ve toksisitesinin düşük olması nedenleri ile  $BaSO_4$  mide-barsak kanalının radyografisinde kullanılan iyi bir radyopak maddedir (2). Doğal kaynaklardan  $BaSO_4$  elde edilirken suda çözünen baryum tuzlarının bulunmamasına çok dikkat edilmiştir. Çünkü suda çözünen veya mide asidi ile suda çözünen tuzlar veren baryum bileşikleri sistemik olarak son derece toksik etkilidir.

Elde Edilmesi: Doğal baryum sülfata Barit denir. Türkiye'de zengin barit rezervleri vardır. Bu rezervlerin 10 milyon tondan az olmadığı tahmin edilmektedir. Başka bir ifade ile ülkemiz dünya barit rezervlerinin yaklaşık % 10'una sahiptir. Ayrıca ülkemizde bulunan barit rezervlerinin tenör ve yabancı maddeler yönünden yüksek kalite olduğu (3) ve yabancı maddelerden arındırılmasının kolaylığı bilinmektedir. Uygulanacak temizleme yöntemi (4) ile baritten ofisinal  $BaSO_4$  elde etmek mümkündür.

#### Kaolen $Al_2O_3 \cdot 2SiO_2 \cdot 2H_2O$

Kaolen doğal hidrate alüminyum silikattır. Toz edildikten ve iri taneciklerinden kurtarıldıktan sonra kullanılır. Adsorban özelliğinden dolayı antidiyareik ilaçların yapısına girer. Ayrıca çözeltilerin rengini giderme, berraklaştırma ve süzme işlemlerinde kullanılır.

Elde Edilmesi: M.T.A. Enstitüsünün planladığı kaolen rezerv çalışmasının hedefi 30 milyon tondur. Doğal kaolen yataklarında ferri oksit, kalsiyum karbonat, magnezyum karbonat gibi kirlilikler vardır. Ofisinal kaolen elde etmek için doğal kaolen önce hidroklorik asit veya sülfürik asit (x) veya her ikisi ile muamele edilir, daha sonra su ile yıkanır (3).

Ayrıca doğal kaolenin uygun elektrolitler yardımı ile elektrolizinden iyi kalitede koloidal kaolen elde etmek mümkündür (1).

#### Magnezyum Bileşikleri

Birçok endüstri kolunun ihtiyacını karşılamak üzere magnezyum klorür, magnezyum sülfat, magnezyum hidroksit ve magnezyum karbonat ithal edilmektedir. DPT verilerine göre bu bileşiklerden 1975 yılında 996 bin ton ithal edilmiştir. Görüldüğü gibi bazı inorganik maddeler sadece ilaç endüstrisi tarafından ithal edilmekte daha büyük ölçekte diğer endüstri kolları tarafın-

dan da ithal edilmektedir. Saydığımız bütün magnezyum bileşiklerini geleneksel ihraç hammaddelerimiz arasına giren doğal manyezit ( $MgCO_3$ ) ve dolomitten ( $Mg_3O_3.CaCO_3$ ) elde etmek mümkündür. Manyezit özel ve kamu sektörleri tarafından üretilmektedir. MTA Enstitüsü ülkemizde 7.92 milyon ton manyezit rezervi saptamıştır. Dolomit yurdumuzda bol miktarda mevcuttur ve sektördeki kurulu kapasitesinin 681 bin ton olduğu sanılmaktadır.

İthal edilen bazı magnezyum bileşikleri aşağıda incelenmiştir. Bu bileşikler tedavide antasit ve katartik etkilerinden dolayı kullanılmaktadır.

#### 1. Magnezyum Karbonat $MgCO_3$

Büyük ölçüde dolomitten elde edilir. Dolomit önce kavularak toz edilir, kalıntının suda süspansiyonu hazırlanır ve daha sonra bu süspansiyon basınç altında  $CO_2$  ile doyurulur. Isıtıldığında kalsiyum bileşikler karbondioksit tuzu şeklinde çöker. Magnezyum bikarbonat süzülerek ayrılır. Süzüntü kaynatıldığında magnezyum bikarbonatın  $CO_2$  ve  $H_2O$  kaybetmesi ile hafif magnezyum karbonat çöker (4).

#### 2. Magnezyum Hidroksit $Mg(OH)_2$

Magnezyum oksitin hidrasyonu ile elde edilebilir (1).

#### 3. Magnezyum Oksit $MgO$

Magnezyum karbonatın kızıl dereceye kadar ısıtılması ile  $CO_2$  kaybetmesi sonucunda elde edilebilir. Benzer şekilde, ülkemizde uygulanan manyezit üretim teknolojisine göre önce çok saf  $MgO$  olan magnezya elde edilmektedir.

#### Sodyum Sülfat $Na_2SO_4.10H_2O$

Katartik ve diüretik etkilidir.

Elde Edilmesi: 1. Doğal acı göl sularında bol miktarda mevcuttur. Rezerv durumu MTA Enstitüsü tarafından toplam 13 milyon ton olarak saptanmıştır. Elde etmek için göl suları önce buharlaştırılır, daha sonra ani soğutma ile kristallendirilir. Oluşan kristaller  $Na_2SO_4.10H_2O$  formülü ile gösterilen mirabilittir. Ülkemizde uygulanan üretim yönteminin belirli bir aşamasında mirabilite elde edilmektedir. Yöntem bilimsel olmasına karşın uygulanan üretim teknolojisi ilkerdir ve üretimin bütün endüstri kollarının (kağıt, cam ve ilaç) ihtiyacını karşılayacak düzeye ve kaliteye getirilmesi gereklidir.

2.  $HCl$ ,  $NH_4Cl$  gibi bileşiklerin üretiminde yan ürün olarak elde edilebilir.

3. Ülkemizde üretilen  $NaCl$  ve  $H_2SO_4$  in etkileşmesinden de kolayca sodyum sülfat elde etmek mümkündür.

Sodyum Bikarbonat  
NaHCO<sub>3</sub>

Antasittir ve sistemik asidoza karşı kullanılır.

Elde Edilmesi: Doğal sodyum klorürden yararlanılarak üretilen sodyum karbonat susuz hale getirildikten sonra çözeltisi hazırlanır ve bu çözeltilen CO<sub>2</sub> gazı geçirilir.

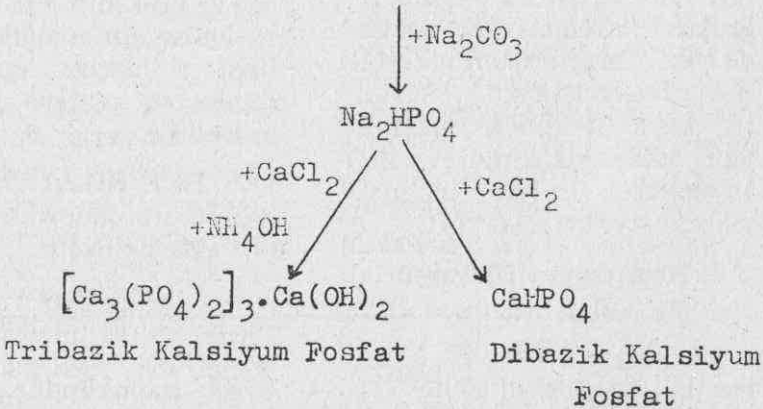
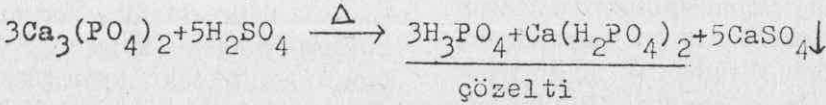
Bu yöntemle elde edilen sodyum bikarbonat çok iyi kalitededir.

#### Kalsiyum Fosfat Tuzları

Dibazik ve tribazik kalsiyum fosfat tuzları tedavide kalsiyum ve fosfor kaynağı olarak kullanılır.

Elde Edilmeleri: Türkiye'deki doğal fosfat tuzları fosforit yatakları halindedir. Fosforitin kimyasal formülü Ca<sub>3</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>

(x) Etibank Bandırma ve Ergani'de pirit konsantresinden % 98'lik sülfürik asit üretmektedir.



dır ve içerisinde % 27 oranında P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> ihtiva eder. Güneydoğu Anadolu Bölgesinde 26 milyon ton fosfat rezervi bulunmaktadır (3).

Fosforitten dibazik ve tribazik fosfat tuzlarını elde etmek için aşağıdaki yöntem önerilebilir:

Tedavide kullanılan her iki fosfat tuzunu hayvan kemiklerinden elde etmek mümkündür.

Bu fosforlu bileşiklere ek olarak, şemada birinci aşamada elde edilen H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> gliserin ile etkileşmek suretiyle gliserofosforik asit ve gliserofosforik asit tuzları hazırlanabilir.

\* E.Ü. Eczacılık Fakültesi  
Farmasotik Kimya Ana  
Bilim Dalı Bornova-İZMİR

**KAYNAKLAR:**

1. Soine, O.T., Charles, O.W., **Rogers' Inorganic Pharmaceutical Chemistry**, Philadelphia, Lea and Febiger, 1967.
2. Block, H.J., Roche, B.E., Soine, O.T., et.al., **Inorganic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry**, Philadelphia, Lea and Febiger, -974.
3. Etibank Genel Müdürlüğü, **Madenlerimiz**, Etibank, Ankara, 1981.
4. Osal, A., Hoover, E.J., Grafton, D.C. et.al., **Remington's Pharmaceutical Sciences**, Pennsylvania, Mack Publishing Company, 1970.

# İlaçlar ve Enzim İndüksiyonu

Yrd. Doç. Tayfun BERKAN\*

Tedavi amacı ile hastalara aynı zamanda kullanılmak üzere birden fazla ilaç vermek genel ve yaygın bir uygulama halindedir. Oysa ki, bazı durumlarda bir ilaç diğer bir ilacın terapötik etkinliğini azaltmakta veya bu kombinasyonlar toksik etkilerin ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Örneğin, «probenesid» ve «sülfonpirazon»un ürikozürik etkileri, salisilat tarafında nihibe edilmekte, sempatomimetri kajanlar mono amino oksidaz inhibitörü kullanan hastalarda hipertansif krize neden olmakta ve tiyazid grubu diüretikler, dijitalize edilmiş hastalarda kardiyak aritmiler ile sonuçlanan potasyum tüketimi oluşturabilmektedir.

Birçok ilacın etki süresi ve etki şiddeti, vücutta karaciğer mikrozomlarındaki enzimler tarafından metabolize edilmiş hızlarına göre belirlenir. Söz konusu enzimlerin aktiviteleri ise diyetetik ve beslenme faktörleri, vücuttaki hormonal değişiklikler ve yabancı kimyasal maddeler tarafından değiştirilebilir. Bazı hormonlar, ilaçlar, besin katkı maddeleri ve çevresel karsinogen maddeler, insanlarda ve deney hayvanlarında, karaciğer mikrozomlarında bulunan ilaç metabolize edici enzimlerin aktivitelerini belirgin bir şekilde artırarak, gerek kendi metabolizmalarını gerekse diğer bileşiklerin metaboliz-

malarını uyarmaktadır. Yabancı kimyasal maddelerin bir kısmı bu etkilerini, N-dealkilasyon, deaminasyon, hidroksilasyon ve glukuronid oluşumu gibi değişik reaksiyonlar ile çok sayıda yararlı ilacı metabolize eden söz konusu enzimlerin miktarlarını artırarak gösterirler ki bu olaya «enzim indüksiyonu» adı verilir. Enzim indüksiyonuna neden olan bileşiklerin organizmadaki karakteristik farmakolojik etkileri çok farklı olduğu gibi, kimyasal yapıları ve enzimleri indükleme yetenekleri arasında da bir ilişki bulunmamaktadır. Bununla birlikte bu bileşiklerin büyük bir kısmı fizyolojik pH'da yağda çözüdür.

Enzim indüksiyonu olayı farmakolojik açıdan insan sağlığı için büyük bir önem taşımaktadır. Çünkü, karaciğer mikrozomal enzimlerinin indüksiyonu, in vivo ilaç biyotransformasyonunda artışa ve dolayısı ile insanlarda veya deney hayvanlarında ilaçların etki süresi ve etki şiddetinin değişmesine neden olmaktadır. Örneğin, barbitüratlar, kumarin antikoagulanlarının etkilerini, onların metabolizmalarını hızlandırmak sureti ile azaltmaktadır. Bu durum, yeterli antikoagulan cevabın alınabilmesi için, kumarin dozlarının yükseltilmesine gereksinim gösterir. Bu nedenle, ilaç metabolizmasının bir stimulatörü ile bir kumarin antikoagulanının birlikte kullanıldığı kombine uygulamalarda, enzim in-

düktörü ilacın birden bire kesilmesi halinde, antikoagulanın dozunda yeterli azaltma yapılmaz ise ciddi toksik etkiler ortaya çıkabilir.

Bir ilaç üzerine etkili olan enzim indüklendiği zaman, söz konusu ilacın metabolizması ve dolayısı ile metabolitlerine dönüşümü hızlandığı için, enzim indüksiyonunun organizmadaki önemi, ilacın veya metabolitlerinin relatif aktivitesine bağlıdır. Şayet bir ilacın metabolitinin etkisi, ana ilaca oranla daha az ise enzim indüksiyonu ilacın inaktivasyonunu hızlandırarak etkisinin çabuk sona ermesine neden olur. Buna karşılık metabolitin ana ilaçtan daha aktif olması veya ona yakın aktivite göstermesi halinde, enzim in-

düksiyonu, metabolitin oluşumunu hızlandırarak etkilerini güçlendirebilir.

Enzim indüksiyonu ilaçların etki süresi ile birlikte etki şiddetini de değiştirmektedir. Örneğin, çizgili kas gevşetici bir ilaç olan zok-sazolamin, 150 mg/kg dozda tüm kontrol sıçanlarının ölümüne neden olduğu halde, aynı dozda zok-sazolamin'den 24 saat önce 20 mg/kg dozda tek bir 3-metilkolantren injeksiyon yapılmış sıçanlarda ölüm görülmemektedir. Buna benzer şekilde enzim indüksiyonu, meprobamat, pentobarbital, strikinin, bishidroksikumarin, varfarin, fenilbuzaton ve lidokain'in akut toksisitelerini azaltmaktadır. Karaciğer mikrozomal enzim indüktörlerine şu örnekleri gösterebiliriz:

FARMAKOLOJİK AKTİVİTE	İLAÇ METABOLİZE EDİCİ ENZİMLERİ İNDÜKLEYEN BİLEŞİKLER	ETKİ
ANESTEZİK GAZLAR	Eter	+
	Kloroform	+
	Halotan	0
HİPNOTİK VE SEDATİFLER	Üretan	+
	Barbitüratlar	(++++)
	Glutetimid (Doriden)	(+++)
	Metipirilon (Noludar)	+++
	Talidomid	0
	Kloralhidrat	+++
	Etanol	+
ANTİKONVULZANLAR	Difenilhidantoin (Dilantin)	(+++)
	Primidon (Mysoline)	++
TRANKİLİZANLAR	Meprobamat	++
	Klordiazepoksit (Librium)	(+++)
ANTİPSİKOTİKLER	Diazepam	(++++)
	Klorpromazin (Largactil)	++
	Trifluopromazin	++
ANTİDEPRESİFLER	Perazin	(++)
	İproniazid	+
	İmipramin (Topranil)	+



<b>S.S.S. STİMLANLARI</b>	Niketamid	+++
	Bemegrid	++
	Amfetamin	0
<b>ANTIENFLAMATUVARLAR</b>	Fenilbutazon	(+++)
	Aminopirin	++
	Asetil salisilik asid	0
<b>ANTİHİSTAMİNİKLER</b>	Difenhidramin	++
	Klorsiklizin	++
<b>ANTİBİYOTİKLER</b>	Kloramfenikol	(+++)
	Griseofulvin	++
	Rifampisin	(++++)
<b>HİPOGLİSEMİK AJANLAR</b>	Tolbutamid	+++
	Karbutamid	++

Enzim indüksiyonu, kombine ilaç kullanımlarında olduğu kadar, tek bir ilacın kronik olarak uygulanması veya 3,4-benzpiren gibi çevresel karsinojenlere kronik maruz kalmalarda da önem taşımaktadır. Bazı ilaçların kullanımlarının tekrarlanması, çoğu kez o ilacı metabolize eden enzimlerin indüksiyonuna ve dolayısı ile kendi metabolizmasını artırarak kan düzeyinin düşmesine ve etkisinin azalmasına neden olmaktadır. İlaçların kendi metabolizmaları üzerindeki bu stimülatör etkileri, organizmanın ilgili ilacı daha çabuk detoksikasyona uğratmasına neden olduğu için, uzun süreli maruz kalmalarda, ilaçların daha az toksik ve daha zayıf etkili hale dönüşmeleri açısından önem taşır. 3,4-benzpiren'in karaciğer, akciğer, mide-barsak kanalı ve deride kendi metabolizmasını stimüle etme yeteneğine sahip olması bu detoksikasyon mekanizmasına bir örnek oluşturmaktadır. Bununla birlikte, yukarıda da belirttiğimiz gibi, şayet oluşan metabolit ana ilaçtan daha aktif ise,

enzim indüksiyonu, ilaç etkisini artırır. Kendi metabolizmasını stimüle eden ilaçlara şu örnekleri verebiliriz:

<u>İ L A Ç</u>	<u>T Ü R</u>
Fenilbutazon	Köpek sıçan
Klorsiklizin	köpek
Hekzobarbital	köpek, sıçan
Aminopirin	sıçan
Meprobamat	insan, sıçan
Glutethimid	insan
Klorpromazin	sıçan
Klordiazepoksit	sıçan
Fenobarbital	köpek, sıçan
DDT	sıçan
Metoksifloran	sıçan
Benzen	tavşan
Probenesid	köpek

Tekrarlanan kullanımlar sonucu bir ilaca karşı gelişen tolerans, bazı barbitürat türevlerinde karaciğerdeki metabolizmalarının artması ile ilişkili olduğu halde, bir çok durumda enzim indüksiyonuna bağlı değildir.

Karaciğer mikrozomlarındaki enzimler, yabancı kimyasal maddelerin yanısıra, steroid hormonlar, yağ asitleri, tiramin ve diğer semptomimetik aminler, tiroksin, metillenmiş pürinler, asetil serotonin, sitokromlar, bilirubin ve indolasetik asid gibi bazı normal vücut substratlarını da metabolize etmektedir. Örneğin, fenobarbital, fenilbutazon ve difenilhidantoin gibi mikrozomal enzim indüktörleri bu normal vücut substratlarının sentez ve metabolizmalarını stimule ederler. Glukuronil transferaz enzimini indükleyerek bilirubin'in enzimatik glukuronidasyonunun son iki haftasında anneye veya yeni doğan çocuğa kon-

jenital hemolitik olmayan sarılık-yonunu uyardığı için fenobarbital, hiperbilirubinemiye karşı özellikle ta uygulanır. Ancak, ilaçların normal vücut substratlarının metabolizmalarını stimule etmelerinin fayda ve zararları konusunda daha ileri çalışmalar gerekmektedir.

Enzim indüksiyonu konusundaki bu bulguların dikkatle göz önünde tutulması, ilaçların kombine şekilde veya tek başlarına uzun süre kullanılması sonucu, farmakolojik etkilerinde ortaya çıkan değişiklikleri daha iyi anlamamıza yardımcı olacaktır.

\* E.Ü. Eczacılık Fakültesi  
Farmakoloji ve Toksikoloji  
Ana Bilim Dalı

#### KAYNAKLAR:

- 1— Burns, J.J., Amer. J. Med., 37, 327-331., 1964.
- 2— Conney, A.H., Pharm. Rev., 19, 317-366., 1967.
- 3— Remmer, H., Europ. J. Clin. Pharmacol., 5, 116-136, 1972.
- 4— Remmer, H. and Merker, H.J., Ann. N.Y. Acad. Science., 123, 79-97, 1965.
- 5— Carlson, G.P. and Schoenig,

- G.P., Tox. Appl. Pharmac., 52, 507-510, 1980
- 6— Strubelt, O., Obermeier, F. and Siegers, C.P., Acta. Pharmacol. et. Toxicol., 43, 211-218, 1978.
- 7— Kappas, A. and Alvares, A.P., Scien. Am., 232, 22-31, 1975.
- 8— Gelboin, H.V. and Blackburn, N.R., Can. Res., 24, 356-360, 1964.
- 9— Kappas, A., and Song, C.S., Gastro. 55, 731-733, 1968.

## EDAK iskontoyu 0/0 14'e çıkardı

Konu ile ilgili EDAK yönetim kurulunun duyurusu şu şekildedir;

Değerli EDAK Ortağı,

Kurulduğu ilk günden bu yana sizlerin çaba, destek ve özverisi ile bulunduğu noktaya gelen kooperatifimiz her zaman olduğu gibi yine ortaklarına en yüksek yarar ve hizmeti vermek kararlılığında.

Bu kararlılığın ifadesi olarak da Yönetim Kurulumuz en yüksek % 12 olan iskontonuzu % 2 daha arttırarak % 14'e çıkarmış bulunmaktadır. Böylece EDAK depolar içindeki öncülük görevini yerine getirmektedir. Dileğimiz ticari depolarında bizi izlemesi ve iskontolarını yükselterek tüm meslekdaşlarımızın kârlarının artmasıdır. **BÖYLE BİR OLUŞUM EDAK ORTAKLARININ BU KOOPERATİFE ORTAK OLMAMIŞ OLAN MESLEKDAŞLARINA MESLEK DAYANIŞMASI ADINA BİR ARMAĞAN OLACAKTIR.**

Bilindiği gibi Kooperatifler kâr değil yarar sağlama amaçlıdır. Ancak bir ticari işletme olarak düşünüldüğünde kâr dağıtıldığı güne kadar sermaye olarak alım gücünden yararlanan bir unsurdur. Bu uygulama ile EDAK'da yıl so-

nu kârı düşük düzeyde kalacaktır. Bu da kullanılan kaynağın azalması ile eş anlamlıdır. O nedenle son Genel Kurulda EDAK'ın sermayesinin yeterli olup olmadığını araştırmak üzere seçilmiş olan komisyon önümüzdeki günlerde göreve çağrılacaktır.

Yaklaşık iki yıldır uygulanan ödeme sistemimiz 1 Ağustos'tan itibaren değiştirilmiştir. Ayı ikiye bölen dönemler kaldırılmış onun yerine haftalık sistem kabul edilmiştir. Buna göre;

Bir haftada alınan mal, ikinci haftanın ilk günü ödendiğinde % 8'den sonra % 6 iskonto yani % 14 iskonto,

Üçüncü haftanın ilk günü ödendiğinde % 8'den sonra % 4 iskonto yani % 12 iskonto,

Dördüncü haftanın ilk günün üdendiğinde % 8'den sonra % 2 iskonto yani % 10 iskonto yapılacaktır.

Beşinci haftanın ilk günü yapılan ödeme % 8 olarak kalacak ve iskonto iptalleri haftalık % 2 olarak eskiden olduğu gibi devam edecektir.

Ayrıca % 8 iskonto iptallerine rağmen geciken ödemeler için aylık % 4 gecikme faizi uygulanacaktır.

# İlaça Bağlı Sarılık ve Karaciğer Harabiyeti

**Esra Özsvağ BALOĞLU\***

İlaçlar bilirubinün karaciğere alım ve verilmesine etki ederek sarılığa neden olurlar. Sarılık yapan bu ilaçlar indirekt bilirubin miktarını arttırlar.

## **BİLİRUBİN ALIŞ - VERİŞİ-NE MÜDAHALE**

Tüberküloz ajanı olan Rifamisin (Rifadin, Riasin) ile olan tedavinin ilk 2-3 haftası boyunca direkt ve indirekt bilirubin miktarı plazmada yükselir. Bu anormallikten ilaç ve bilirubin arası yarış sorumludur. Bu etki rifamisin ve isoniazid kombinasyonu olan hepatosellüler sarılıktan ayrılmalıdır.

Bilinen kimyasal yapıya sahip sentetik östrojenler ve anaboliksteroidler oral kontrasepsiyonda kullanılırlar ve bu grup ilaçlar plazma direkt bilirubin ve alkali fosfataz seviyesini arttırarak kolestasis'e sebep olurlar. Bunun gibi anormallikler oral yolla aktif anabolik steroid olan hastaların % 2'sinde görülür. Fakat oral kontraseptifen olan sarılık düşük dozlu formulasyonlar nedeniyle azalmıştır. Genel bir kaide ilaç sarılığının genellikle tedavinin ilk üç devresinde görüldüğüdür. Ve 9 ay devrelerde sarılık ortaya çıkması viral hepatit gibi diğer başka ne-

denlerin olabileceğinin akla gelmesidir. Oral kontraseptifler akut veya kronik K.C. hastalığı olanlar da sarılık yapabilir. Ve eğer bunlar varsa hastaya bu tip ilaçlar verilmez. Her ne kadar akut viral hepatit tam iyileştikten sonra kontrendike değilse de tüm K.C. fonksiyonlarının normale dönmesi de şarttır.

İlaça bağlı K.C harabiyeti kazaen veya kasten çok yüksek dozda ilaç alınması ile olur. Toksik (K.C harabiyeti) veya terapötik dozla tedavi sırasında nadir bir komplikasyon olarak K.C harabiyeti olur. (Önceden bilinmeyen K.C harabiyeti)

## **TOKSİK K.C HARABİYETİ** **Paracetamol:**

Bu tip reaksiyonların en önemli sebebi yüksek dozda parasetamol'dür. Terapötik dozu 6 saatte 1 gr. olan paracetamol yüksek dozda alınmışsa hepatosellüler nekroz yapar. (159 (30 Tablet) ya da daha fazlası da ağır hepatosisite yapar.

Parasetamolün hepatotoksikite eşiği alkolik kişilerde, düzenli barbitürat alanlarda veya phenitoin —ikinci K.C in mikrozomal aktivitesini arttırır— alanlarda daha düşebilir. 4X7-7,5 g günde dozla bazı has-

talarda da hepatotoksisite tesbit edilmiştir.

#### **Salisilatlar:**

Günde 2 g. veya daha fazla salisilat alan bir çok hastada serum transaminaz seviyesinin yükseldiği ve bazılarında sarılık olduğuda belirlenmiştir. Lupus erythromatosus'u olan hastalarda bu komplikasyona hassasiyet de gözlenmiştir.

#### **Tetrasiklin:**

Yüksek dozda tetrasiklin verilmesi sarılığa sebep olabilir. Ve histolojik K.C lezyonu hamilelikteki akut K.C yağlanması ile aynıdır. Genel kural I-V. en çok 1 g gün, oral en çok 2 g gün tetrasiklin verilmesidir. Özellikle idrarla atılan tetrasiklinler eğer renal bozukluk varsa daha az dozda kullanılmalıdır.

#### **Bilinmeyen ilaç hepatotoksisitesi**

Olasılığı düşük olmasına rağmen birçok hepatik ilaç reaksiyonları bu kategoriye girer. Niçin bazı hastalarda gelişip, bazı hastalarda gelişmediği hakkında çok az bilgi vardır. Hepatotoksisitede kişisel farklılıklar önemli olabilir. Ve ateş, artalji, deri döküntüleri, lemfadenopati ve eozinofili gibi ilacın bilinen allerjik reaksiyonlarının immun mekanizmalardaki bir karışıklığın sonucu olduğu da önerilmiştir. Klinik olarak hastalık akut veya kronik hepatit olabilir ve predominant bir anormallik de olabilir.

#### **Akut Hepatit**

Phenelzine (N. ardil) gibi hidrazin grubu taşıyan MAO in hibiörleri olasılığı az olmasına rağmen bu zıt etkiyi yapmak için büyük bir potansiyele sahiptir. Trisiklik antidepresanların K.C harabiyeti yapmaya daha az meyli vardır. Ama hepatit ve de bazen predominant kolestatik lezyon imipramin (Berkomin, Tofranil) ve amitriptilin (Domical; lentizol, Saroten, Tryptizol) için kaydedilmiştir. Genelde hidralazinlere göre daha az klinik rahatsızlıklar yaparlar.

#### **Antitüberküloz ilaçlar**

Serum transaminazın aseptomatik yükselişi Isoniazid olan hastaların 0/0 10-20 sinde görülmüştür. Ama sarılıkla gelişen hepatitin klinikal oranı yaklaşık % 0,1 gibi çok düşüktür. Rifampisin verilmesiyle de aynı K.C harabiyetinin görüldüğüne dair tesbitler vardır. Bu mümkündür. Çünkü Rifampisin kuvvetli bir enzim ajanıdır ve hepatotoksik olan Isoniazid metabolitlerinin oluşmasını stimüle eder. Ancak bu yan etkileri bu antitüberkülozların kombinasyonu ile elde edilen terapötik potansiyelden çok daha düşüktür.

Klinikte viral hepatitten ayrılamayan ve izoniazid tablosuna benzer bir tabloda pirazin amid (zinamide) alan çok az bir kısım hastada görülmüştür.

#### **Halotan**

Önemli cerrahi müdahale-

lerden sonra postoperatif sarılık sık sık görülür. Ve bunda sepsis, hipotansiyon, yüksek hacimde kan transfizyonu etkindir. İlaç reaksiyonu, özellikle anestezi bir madde olan halotanla olanı burada çok küçük bir yer işgal eder. Fakat sarılık küçük operasyonlardan sonra görüldüğü zaman bu risk yüksek kabul edilir. Halotandan sonra hepatit gelişen hastaların çoğunda 28 günde reaksiyon gelişir. Reaksiyon ateşle başlar ve halotan alımından sonra açıklanmayan post operatif ateş görülebilir.

20.000'de 1, 35.000'de 1 görülebilen bu komplikasyon riski güvenilir ve uygulaması kolay bir çok anesteziye görülmektedir. Ancak kısa aralıklarda cerrahi müdahaleye maruz kalan hastalarda halotana nazaran diğer anestezi ajanlar tercih edilmektedir.

Bu tip hipersensibilite sonucu hepatit yapabilen diğer ilaçlar: Phenytoin (Epanutin), phenylbostazone (Butacote, Butazolidin)ne indomethacin (İmlesilon, Indocid; Tannex) dir.

#### **Kronik hepatit**

Sarılık, metil dopa olan hastaların yaklaşık % 1'inde gelişir ve verilmesinin devamı ile kronik hepatit gelişir.

Nitrofurantoin (Berkfurin, Furadantoin; Macrofantin), isoniazid ve dantolene (Dartrium) adlı hidantoin derivisinin akut hepatit kadar kronik hepatit de yaptığı tesbit edilmiştir. Bu sirozda gidebi-

li. Dantolene de bu gizlidir. Bu nedenle ilacı olan hastaların K.C testleri düzenli olarak izlenmelidir.

#### **Kolestatik lezyonlar**

Böyle anormalliklerle beraber bilinen bir ajan klorpromazin (Langalti)dir. Olasılığı % 5'dir. Başka bir fenotiyazin türevi de buna neden olabilir. Sarılık tedavinin genellikle ikinci ve dördüncü haftası içinde görülür ve ateşle, soğuk algınlığıyla, karın ağrısıyla seyreden akut bir hamledir. Veya gizli olabilir. Kaşıntı görülebilir, hipersensibilite belirtileri ve eosinofili olabilir. Kolestasis ana anormallik olmasına rağmen hepatosellüler harabiyet de vardır.

Buna benzer bir hastalık da eritromisin estolat alanlarda görülür ve karın ağrısıyla seyreder.

Kolestatik hepatit klorpromamiol (Diabinese, Melitase) ile tedavide de bir komplikasyon olabilir. Bazen de tolbotamit (Pramidex, Rastinon) ile görülür.

#### **İlaç hepatotoksitesi teşhisi**

Aşırı hassasiyette klinik ve hematolojik araştırmalar ilaca bağlı bu etkileri teşhiste yararlıdır. Bazı reaksiyonlar viral hepatitten ayrılamaz. Bazı serolojik testler yapılabilir. K.C biopsisi tam anlamıyla olayı tanımlamaz.

#### **Kaynak:**

Prescribes Journal 1981; 21: 184-191

\* E.Ü. Ecz. Fak. 4. Sınıf Öğrencisi