

Literatür Özetleri

ECZACI VE HEKİMLERİN PSİKİYATRİ HASTALARINI TEDAVİ ETME YÖNÜNDEN KARŞILAŞTIRILMASI

Kaliforniya'daki 40 yataklı bir ruh hastalıkları kliniğinde tedavide ruhsatlı üç eczacı ve iki psikiyatristin, hastaları tedavi etme yöntemleri değerlendirilmiştir. Bu eczacı ve psikiyatristlerin incelenmesi için rastgele 80'er reçete seçilmiştir. Reçetelerin 20'si nöroleptik ilaçları, 20'si nöroleptik ilaçların neden olduğu parkinson benzeri belirtileri azaltmak üzere verilen antikolinergik ilaçları, 20'si ise antikolinergik ilaçları, 20'si ise antidepresan ilaçları içermektedirler. Dört ayrı uzman jüri grubu birbirinden habersiz olarak bu eczacı ve hekimlerin yazdıkları reçeteleri değerlendirerek rapor hazırlamışlardır. Tedavi edilen hastalar yaş ve cinsiyet yönünden aynı oldukları gibi, bu hastalara verilen toplam ilaç sayısı ve konan teşhis sayısı da aynıdır. Jürilerin verdiği raporlar incelendiğinde, eczacıların nöroleptik ve antidepresan ilaçların hastalara verilmesinde hekimlere oranla daha başarılı oldukları, antikolinergik ilaçların verilmesinde ise hekimler ile eşit düzeyde oldukları görülmüştür. Bulunan sonuçlar diğer eczacılar için geçerli olmasa da bu konuda ruhsatlı eczacıların, psikiyatri alanında psikiyatristler kadar güvenilir olduklarını ortaya koymuştur.

Çeviren: Esin ŞENER, A.Ü. Ecz. Fak.
Farmasötik Kimya Anabilim Dalı

Comparison of pharmacist and physician prescribing for psychiatric inpatients.

Stimmel G.L., McGhan W.F., Wincor M. Z., Deandrea D.M.: Sch, Pharm. Univ. South California, Los Angeles, CA 90033, USA - AM.J. HOSP. PHARM. 1982, 39/9 (1483-1486)

İLAÇ ETKİLEŞMELERİ I: MİDE ASİDİTESİ ŞARTLARINDA, ORGANİK NİTRAT ESTERLERİNDE İNORGANİK NİTRİT TAYİNİ

İlaç haline getirilmemiş ve getirilmiş organik nitrat esterlerinin (izosorbid dinitrat, nitroglicerol, pentaeritrol tetranitrat), mideninkine benzer asidik şartlarda nitrit kaynağı (ve böylece nitrozamin şekillenir) olup olmadıkları, hidroklorik asit varlığında ve yokluğunda araştırılmıştır. Nitrit iyonu varlığı ve oluşumu, Griess yönteminin modifikasyonu ile tayin edilmiştir. İlaç haline getirilmemiş izosorbid dinitrat ve nitroglicerol için, 1 mol nitrat esterinin 13.4-121.4 µmol inorganik nitrit ile kontamine olduğu bulunmuştur. İlaveten, hidroklorik asit varlığında 1 mol nitrat esterinde dakikada 0.52-1.18 µmol inorganik nitrit oluşmuştur. İlaç haline getirilmemiş nitroglicerolde oluşan nitrit, izosorbid dinitratın oluşumunu aşağı yukarı 2 katıdır. Aksine, pentaeritrol tetranitratın nitrit kontaminasyonu ve oluşumu ile ilgili hiçbir kanıt bulunamamıştır. İzosorbid dinitratın tablet ve kapsüllerinde, başlangıçta 1 mol nitrat esterinin 27 - 216 µmol nitrit içerdiği görülmüştür ve hidroklorik asit varlığında dakikada ortalama 0.55 µmol nitrit oluşmuştur. İzosorbid dinitratın ilaç haline getirilmemiş şekillerinde bu oran benzer-

dir. İzosorbid dinitrat ile karşılaştırıldı-
ğında, nitrogliserin tablet ve kapsüllerin-
de başlangıçta bulunan nitrit miktar da-
ha geniş bir aralıkta değişim göstermiş-
tir. (25-2290, μ mol nitrit / 1 mol nitrat
esteri) ve nitrit ortalama 4.7 μ mol deęe-
rinde, daha yüksek oranda oluşmuştur.
Bir literatür bilgisinin aksine, biz nitrat
iyonunun hidroklorik asit (pH 1-3) ile
nitrite redüklenmediğini bulduk. Nitrit
iyonunun, izosorbid dinitrat ve nitroglis-
erinden sürekli oluşumu nitrat esterini
safsızlıklarının hidrolizi nedeniyle olmak-
tadır ve bu reaksiyonun klorür iyonu tara-
fından kuvvetle katalizlendiği bilinmekte-
dir.

Her ne kadar organik nitrat esterlerin-
den inorganik nitrit oluşumu düşük sevi-
yelerde olursa da, bu düşük seviyedeki
nitrit istenmeyen intragastrik nitrozamin
oluşumuna neden olmaktadır.

**Drug interactions. I: Detection of inorga-
nic nitrite in organic nitrate esters under
acidic conditions simulating the human
stomach.**

Boring S./Johnson F./Chen J./et al. - Div.
Clin. Pharmacol. Toxicol., Dep. Pharmaco-
col. Sci., Health Sci. Cent., State Univ.
New York, Stony Brook, NY 11794,
USA. J. PHARM. SCI. 1983, 72/9 (1064-
1068)

Çeviren: Asuman KARAKAYA

A.Ü. Ecz. Fak., Toksikoloji Ana-
bilim Dalı.

FENASETİN İÇEREN ANALJEZİKLERİN KÖTÜYE KULLANILMASININ EPIDEMİYOLOJİK ÇALIŞMASI:

Yaşları 30-49 arasında olan ve fenase-
tin kullanan 623 çalışan grubu, fenasetin
kullanmayan 621 kişiden oluşan bir grup
ile (kontrol grubu) 1969 yılından başla-
mak üzere 1978 yılına kadar 6 kez üriner
bölgesi rahatsızlığının laboratuvar sonuç-
ları yönünden karşılaştırılmışlardır. Bu iki
grup, bakterüriye, hematüriye ve proteinü-
reanın gelişiminde farklılık göstermemiş-
lerdir. Yine de idrar özgül ağırlığının dü-
şüklüğü (çalışan grupta % 23, kontrol gru-

bunda % 6.9) çalışan grupta anlamlı bir
şekilde daha sık görülmektedir (P=0.001).
Onbir süresince ölümler analiz edilmiş ve
gruplar arasındaki bütün ölümlerde (çalış-
an grupta 39, kontrol grubunda 13 ölüm;
P= 0.001), üriner bölge rahatsızlıklarından
meydana gelen ölümler (P=0.033) kardiyo-
vazküler hastalıklardan meydana gelen
ölümlere (P=0.008) göre önemli farklılık-
lar göstermiştir. On yıllık bir sürede anal-
jezik karışımları kullananlarda ölümlerle ilgi-
li olaylar ve anormal böbrek rahatsızlıklar-
ı, hiç kullanmayanlara oranla daha fazla
meydana gelmiştir. Ancak yine de
mutlak olay sayısı analjezik kullanan-
lar arasında bile küçük kalmaktadır.

**Epidemiologic study of abuse of analgetics
containing phenacetin. Renal morbidity
and mortality (1968-1979)**

Dubach, U.C., Rosner, B., Pfister, E., Dept.
Inn., Med. Univ. Poliklin., Kantonsspital,
4031 Basel, USA.

N. Engl. J. Med., 1983, 308 (7), 357-362
Çeviren: Kâmile COŞKUN, A.Ü., Ecz. Fak.

3. Sınıf Öğrencisi

İMİPRAMİNİN KONJESTİF KALP YETMEZLİĞİ OLAN DEPRESYONLU HASTALARDA KULLANIMI

Trisiklik antidepresan kullanan depres-
yonlu hastalarda sol ventriküler perfor-
mans (SVP) üzerinde şimdilere kadar ya-
pılan incelemelerde ciddi kalp hastalığı
bulunmayan hastalar da denenmiştir. Bu
çalışmada sol ventriküler fonksiyonsuz-
luğu olan depresyonlu bir grup hastada
imipramin hidrokloürin SVP üzerindeki
etkisinin radyonüklid anjiyografi aracılığı
ile değerlendirilmesi yapılmıştır. İmipra-
min tedavisinden önce ya da sonra dinlen-
me durumundaki çıkış oranı, ilk geçiş
radyonüklid anjiyograf ile ölçülmüştür.
Tedavi sırasında çıkış fonksiyonu değişik-
lik göstermemiş, ancak 15 hastadan 7 ta-
nesinde çok şiddetli ortostatik hipotan-
siyon görülmüştür. Bu nedenden dolayı
tedavi kesilmek zorunda kalmıştır. İla-
cın plazma konsantrasyonu genellikle gö-
rülenin iki misli olarak bulunmuştur. İmip-

raminin dinlenme durumunda SVP üzerinde bir bozukluk oluşturmadığı söylenebilirse de hiçbir zaman bunun risksiz olmadığı anlamı çıkartılmamalıdır. Sol ventriküler, perfonmansı bozulmuş depresyonlu hastalarda imipramin kullanan hekim, ortostatik hipertansiyonu çok dikkatle izlemelidir.

The use of imipramine in depressed patients with congestive heart failure
Glassman A.H./Johnson L.L./Giardina E.G. V./et al. - Dep. Pyychiatry, Coll. Phys. Surg., Columbia Univ., New York, NY, USA - J.A.M. MED. ASSOC. 1983, 250/15 (1997-2001)

Çeviren: Cem ÖZYURT

A.Ü., Ecz. Fak., Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı.

DİAZEPAM ve MAJÖR METABOLİTİ DESMETİLDİAZEPAM İÇİN FARMAKOKİNETİK MODEL

Tez doz ya da birkaç doz diazepam verilmesinden sonra, diazepam ve metaboliti desmetildiazepamın kan konsantrasyon profilini oluşturmak için beş kompartmanlı açık model kullanılmıştır.

Diazem için parametre olarak önceden literatürde verilen değerler alınarak bunu kiben Klorazepate uygulamasına geçirilmiştir. Beş kompartmanlı açık model bize diazepamın yaklaşık % 50'sini desmetil-diazepama biyotransfer olduğunu ve metabolitin atılma profilinin ilacın varlığı ile değişmediği fikrini vermektedir. Diazepam verildikten sonra kan ve plazma konsantrasyonları ile plazma proteinlerine bağlanma dereceleri gözönüne alınmak suretiyle diazepamın serebrospinal sıvı içindeki modelini çabuk bir şekilde tahmin etmek mümkün olabilecektir.

Pharmacokinetic model for diazepam and its major metabolite desmethyldiazepam following diazepam administration

Jack M.L./Colburn W.A. - Department of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics, Hoffmann - La Roche inc., Nutley, NJ

07110, USA. J. PHARM. SCI. 1983, 72, 11 (1318-1223)

Çeviren: Cem ÖZYURT

A.Ü. Ecz., Fak., Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı.

KEMİRİCİ HAYVANLARDA SAKKARİN ANALOGLARININ ANTİHİPERLİPİDEMİK AKTİVİTELERİ

Sakkarin analogları, normal ve atherosklerotik farelere günde 20 mg/kg dozda verildiği zaman, antihiperlipidemik etkileri nedeni ile serum trigliserid ve kolesterol seviyelerini belirgin şekilde azaltmaktadırlar.

Bu maddelerin in vivo ve in vitro olarak etkileri şu şekilde sıralanabilir.

Asetil CoA sentetaz ve sitrat liyaz'ın karaciğerdeki enzimatik aktivitelerini azaltırlar, ayrıca mitokondrial sitrat değişim yolu ile kolesterol ve yağ asitlerinin sentezi için gerekli olan sitoplazmik asetil-CoA'nın da azalmasına neden olurlar.

Trigliserid sentezi üzerine görülen azaltıcı etkileri ise karaciğer asetil-CoA karboksilaz, fosfofitat fosfohidrolaz ve gliserol-3 fosfat açıl transferaz enzimlerinin aktivitelerini belirgin şekilde düşürmelerine bağlıdır.

Kolesterol metabolitlerinin safraya salgılanmasının hızlandırıp, kolesterol, trigliserid, nötral lipid ve fosfolipidlerin feçesle atılmasını arttırlar.

Karaciğer ve plazma lipoproteinlerinin lipid içeriğini (kolesterol, trigliserid, nötral lipidler) belirgin şekilde azaltmalarına karşın fosfolipid miktarını yükseltirler.

Bu nedenle Sakkarin analogları serum lipoproteinlerinin (şilomikron, çok düşük dansiteli, düşük dansiteli ve yüksek dansiteli lipoproteinlerin) lipid kısmını düşürdükleri için lipoprotein fraksiyonlarının yükseldiği hiperlipidemik hastalıklarda kontrol amacıyla kullanılabilirler.

Antihyperlipidemic activity of saccharin analogues in rodents
Hall I.H./Voorsad P.J./Chapman J.M. Jr./Cocolas G.H. - Div. Med. Chem., Sch.

Çeviren: Gülgün OZANSOY, A.Ü., Ecz.
Fak., Fizyoloji Bilim Dalı

FARELERDE SİKLOSPRONİN ŞEKER HASTALIĞININ ÖNLENMESİ

Siklosporin BB Wistar farelerinde insüline bağlı şeker hastalığının gelişmesini önlemek amacıyla koruyucu ilaç olarak kullanılmıştır. Farelerde 60 ile 120 gün içinde geliştirilebilen şeker hastalığı, insanlardaki tip-1* diabete benzer özellikler gösterebilmektedir. Yapılan çalışmada 40 adet kontrol faresinden 30'unda glikozüri ve hiperglisemi oluşmakta ve bu durum da farelerin insüline bağımlı olmalarına sebep olmaktadır. Farelerin pankreaslarında lenfotik süzülme nedeniyle Langerhans adacıklarının kısmi ya da bütünüyle dumura uğradığı görülmüştür. Siklosporin verilen diğer 40 farede ise şeker hastalığının belirtilerine rastlanılmamıştır. Bunun yanı sıra bu fareler histolojik olarak incelendiğinde pankreaslarının normal olduğu gözlemlenmiştir. Daha sonra serum siklosporin bulgularından hareketle de ilacın dozaj formları ayarlanmış ve uygulama yapılan hayvanlarda ne karaciğer ne de böbrek toksisitesi gözlemlenmiştir.

Cyclosporin prevents diabetes in BB Wistar rats Laupacis,

A., Gardell, A., Stiller, C., R., et al.,
Nephrol. Transplant. Unit, Univ. Hsp.,
Univ. West Ontario, London, Ont., Ca-
nada LANCET, 1983, 1/8314, 10-12

*: Tip-1 diabetes: İnsanlarda küçükten başlayan ve insüline bağımlılık gösteren şeker hastalığı

Çeviren: Fatma BÜYÜKSÖNMEZ, A.Ü.,
Ecz., Fak. 3. Sınıf Öğrencisi

KALP ATIMINI DENETLEYEN GENLER

Kalp atım hızını azaltan ilaçlar, "pa-

cemaker" ritmini düzenleyen sinirsel yol-
lakları seçimli biçimde bloke ederek et-
kirler. Bunların keşfi, milyonlarca kalp
hastası ve hipertansiyon kurbanının ya-
şamlarını sirdürmeleri için ilk etkin ola-
nakları sağlamıştır. Ancak, kalp üzerinde
duyarlı bir denetim sağlayabilen sinir sis-
temindeki genlerle ilgili yeni keşifler, bel-
ki de, daha özgün ve daha az yan etkili
"2. Kuşak Kardiyoeaktif İlaçların" doğ-
masına neden olabilecektir.

Son zamanlarda, kalp dokusunda bulu-
nan bazı gen ürünlerinin (peptidler) kalp
kası ve damar düz kaslarında güçlü kasıl-
malara neden oldukları gösterilmiştir. Bu
ürünlerden biri Nöropeptid Y olarak ad-
landırılmıştır. Nöropeptid Y, beyin bazı
yörelere büyük derişimlerinde bulunan
yeni keşfedilmiş bir biyoaktif molekül-
dür. Bu peptidin son zamanlarda insan
kalbinde de bulunduğu gösterilmiştir.

İnsanlarda kalp dokusunda bu gen
ürünlerinin kökeni ve kalp atım gücü ya da
hızının denetimine katılış biçimlerine iliş-
kin açık bir belirti yoktur. Ayrıca, Nöro-
peptid Y, beyinde herhangi bir yerdeki
nöronlarda üretilerek ve bu hücrelerin
hızlı taşınım dizgesiyle sinirler boyunca
kalbe kadar ilerleyerek kalp dokusunda
etkili olan gen ürünlerinden sadece birisi
olabilir. Beyin peptidleriyle ilgili olarak
basit hayvanların kalp atım denetimi
üzerindeki yeni araştırmalar, sorunların
bir kısmını yanıtlamıştır.

Bir deniz salyangozu üzerinde yürütü-
len çalışmalarda, bazı nöronlarda belli bir
prekürsör protein molekülünden biyolo-
jik etkinliği olan nöropeptidlerin sentez-
lendiği ve sinirler boyunca taşınarak kalp-
te etkili olduğu düşüncesi ortaya çıkmış-
tır. Kaliforniya'daki STANFORD Üniversi-
tesinden Dr. John Nambu ve Ark. sözkonusu
bu nöronların çekirdeklerinden sadece bu
hücrelerden bulunan ve bu prekürsör pro-
tein molekülünün şifresi olabilecek olan
bir DNA'yı ayırtırmayı başarmışlardır.

Önümüzdeki yıllarda benzer çalışmalara
insanlarda uygulanmasıyla söz konu-
su nöropeptidlerin biyosentezini gerçek-
leştiren genlerin denetlenmesi ya da bu
nöropeptidlerin kalp ve damarlar üzerinde-

ki reseptörlerinin bloke edilmesiyle daha güvenli ve daha özgün kardiyovasküler ilaçların kliniğe girmesi söz konusu olabilecektir.

Çeviren: Yusuf ÖZTÜRK

A.Ü. Ecz. Fakl., Farmakoloji
Anabilim Dalı (New Scientist,
Ocak, 1984'den çeviri.)

AİLESEL WARFARIN RESİSTANSI

Kumarin türevi antikoagulan olan warfarin, vitamin K'ya bağımlı pıhtılaşma unsurlarının karaciğerdeki yapımına engel olarak etkimektedir. Klinikte venöz tromboz ve embolilerin sağaltım (tedavi) ve profilaksisinde kullanılmaktadır. Oldukça az bir sıklıkta belirlenmiş olmak üzere, insan ve sıçanlarda bu kumarin türevi ve indandion türevi antikoagulanların etkilerine karşı rezistans bildirilmiştir. Rezistans göreceli, sonradan kazanılmış ya da doğuştan kazanılmış olabilmektedir. İlk belgelenmiş rezistans olgusu, aynı zamanda bu rezistansın genetik temelini tanımlayan ilk rapordur. O zamandan beri elde sadece herediter rezistans transmisyonuna ilişkin bu kanıtı güçlendiren bir başka çalışma ve bu kumarin rezistansına neden olarak herediter etkiyi ileri süren birkaç rapor vardır. Son raporda ise, ailesel tipte warfarin rezistansı gösteren bir hasta tanımlanmıştır. Sözkonusu raporda, önceki raporlar ve ailesel olmayan warfarin rezistansı için olası mekanizmaların tartışması da yer almaktadır.

Familiar warfarin resistanco
Holt R.J./Freytes C.O.

CLIN. PHARM. 1983, 17/4 (281-283)

Çeviren: Yusuf ÖZTÜRK

Ank. Üniv. Ecz. Fak. Farmakoloji
Anabilim Dalı.

AMERİKAN HASTANELERİ TARAFINDAN SUNULAN STERİL DEKZAMETAZON ASETAT SÜSPANSİYONLARININ VE SODYUM FOSFAT ENJEKSİYONLUK PREPARATLARININ STABİLETESİ

Bu inceleme, Amerika'da bulunan has-

tane eczanelerindeki bir grup preparatları kapsamaktadır. Bu inceleme için önce FDA'nın ilaç stabilite programının doğrultusunda tüm hastane eczanelerinin 1981 Ekiminde ellerinde bulunan steril deksametazon asetat süspansiyonları ve deksametazon sodyum fosfat injeksiyonluk preparatları hakkında bilgi formu doldurmaları istenmiştir. Alınan cevaplar üzerine FDA steril deksametazon asetat süspansiyonlarına ait 21 örneği (2 ayrı üretici firmaya ait) ve 114 deksametazon sodyum fosfat injeksiyonluk preparatı (11 ayrı üreticiye ait) incelenmeye alınmıştır. Bu numuneler, tanıma, pH, ve dayanıklılık testlerine tabi tutulmuşlardır. Steril deksametazon asetat süspansiyonları USP tarafından istenen şartlara uygun çıkmıştır. Deksametazon sodyum fosfat injeksiyonluk preparatların üç ayrı firmaya ait 10 ayrı tip 11 preparat, dağımlılık yönünden incelendiğinde USP'nin ileri sürdüğü şartlara uygunluk göstermediği görülmüştür. Bu olayın, oksidasyon ile maddenin parçalanması sonucu olduğu anlaşılmıştır. Yapılan bu incelemeler sonunda, uygun koşullarda saklandığı takdirde steril deksametazon asetat süspansiyonlarının stabil olduğu, bazı üretici firmalar tarafından yapılan deksametazon sodyum fosfat injeksiyonluk preparatlarının da stabilite sorununun olduğu bulunmuştur.

Stability of sterile dexamethasone acetate suspensions and dexamethasone sodium phosphate injections submitted by U.S. Hospitals

Couman H.D/ Crabbs W.C/Joachims G.L./et al. National Center for Drug Analysis, Food and Drug Administration, St. Louis, MO 63101, USA-AM, J.HOSP, PHARM. 1983 40/12 (2165-2169).

Çeviren: Nurten Kaynar, A.Ü. Ecz. Fak. Farmasötik Teknoloji Bölümü.