

TERAPÖTİK AJANLARIN MODERN TIPTAKİ ROLÜ

A: İLAÇ YARARLARI

Ronald D. Mann

≡ Giriş ≡ Başlangıç ≡ Kilometre Taşları ≡ 20. Yüzyıl ≡ Savaş Sonrası Gelişmeler ≡ 20. Yüzyılın Bitimi
≡ İlaç Dışı Etkiler ≡ Sonuç

I. GİRİŞ

Bu bölümünün her iki kısmının da konusu karmaşıklık arz etmektedir. İlk neden, pazarlamadan sonra konuyla ilgili insanların tedavi edicilerle ilgili olarak farklı bakış açılarına sahip olmalarından kaynaklanmaktadır. Sağlıklı insanlar hasta olanlardan daha farklı şeyler görürler. Ayrıca, hükümetlerin, sağlık sigortacılarının ve üreticilerin bakışları da tamamıyla farklıdır. Diğer bir neden de, biliyoruz ki ilaç kullanımını konusunda ülkeler arasında da önemli farklar vardır ve kültürel, etnik gruplar arası değişiklikler son kertede ilaç kullanımı üzerinde belirleyici etkilere sahip olabilir. Bu yüzden ilk önce modern dünya da farmasötiklerin önemsiz algılanamayacağı ve algılanmaması gerektiğini gösteren rakamlardan söz etmek iyi olabilir.

Birçok batı ülkesinde bir hekime yapılan ziyaretlerin yüzde yetmişinden doksandan fazlası bir reçete yazımıyla sonlanmaktadır. Batı dünyasında sağlık kuruluşlarında yatan hastalara dokuz farklı ilaç yazılabiliyor ve hastaların yüzde yirmisi sağlık kuruluşuna kabul edilmeden önceki süreçte dört farklı ajandan fazlasını kullanıyor.

Bu konuda görece ılımlı olan Danimarka gibi bir ülkede ortaya çıkan son rakamlar gösteriyor ki 113.468 yetişkin ilaç kullanıcısı -ki bu rakam da yetişkin nüfusun %65.1'ine denk düşmektedir- ta-

rafından toplam 32 milyon günlük doz ilaç tüketimi vardır.

Batı Avrupa ülkelerinde ve Amerika'da iyileştirici etkisi kanıtlanmış ilaçların sayısı 800 ile yaklaşık 3000 arasına çeşitlilik gösterir. Her yıl dünya çapında 40 ile 60 arasında yeni kimyasal eleman pazara sürülmektedir.

Dünya pazarındaki farmasötik satışlar yaklaşık olarak 250 milyar dolar tutarındadır ve bu pazarın her yıl ortalama %7 ile %8 oranında büyümesi beklenmektedir. 1998 yılında 30'dan az olmayan ilaçlar 1 milyar ABD Doları'ndan fazlasına satışa sunuldu.

Son olarak, Batılı ülkelerde toplam ilaç maliyeti sağlık bütçesinin %6'sı ile %10'u arasında değişirken, bu oran gelişmekte olan ülkelerde daha da yüksek olabilir.

II. BASLANGIC

Modern tıbbın 18. Yüzyılın son on yılına ya da yirmi yılına damgasını vuran olaylar kümesiyle başladığını söylemek mümkün. Bu olaylardan bir tanesi William Withering (1741-1799) tarafından 1785 yılında yayınlanan "Yüksükotunun bir tarifi ve kullanımları" (An account of the foxglove and its medical uses) adlı eserdir. İngiliz tıp literatüründe ilk monografi olan bu kitap, bugünden bakıldığında başlangıç itibarıyla modern bir yapıttır.

Withering'in yüksükotu yaprağının (digitalis) klinik kullanımını ve faydalarını keşfi önemlidir ancak farmakolojiye ve tedavi yöntemine katkısının çok daha önemli olduğu söylenebilir. Polifarmasiyi (çoklu ilaç kullanımı) reddetmesi, farmasötik ürün niteliğine ve tedavi yönteminin standartlaşmasına dikkat çekmesi ve doz titrasyon tekniğini -bir ilacın en düşük oranda güvenli kullanımını sağlayan- geliştirmesi hep olduğu gibi yeni kalacak şekilde kaydedilmiştir. Çalışmasının bu özellikleri, klinik gözlemlerinin detaylı ve dikkatli karakteri ve muhteşem çıkarımlarının aforistik doğası hayranlık uyandırmaya devam etmektedir. (Mann v.d. 1985)

III. KİLOMETRE TAŞLARI

Sertürner, morfinin izolasyonunu 1805 yılında bildirdi; Pelletier ve Magendie emetin izolasyonunu 1817 yılında yazdı; Robiquet, kodeinin izolasyonu üzerine bir yazıyı 1832 yılında ve bir yıl sonra da saf formuyla atropinin izolasyonu üzerine bir yazı da Mein tarafından yayınlandı. Bu dört yayın 19. Yüzyılın ilk onyıllarını -ki bu yıllar katkısız maddelere deney ve klinik kullanım için ulaşılabilesiyle göze çarpan yıllardır- karakterize eden aktif ana kaynakların ve saf maddelerin izolasyonu üzerine tipik birer örnektir. Bunlarla beraber, o yıllarda farmakopenin esas olarak bitkisel tıbbi maddeler dalı olma durumu değişmeye başlamaktaydı.

1831 ve 1832 yıllarında Soubeiran, Guthrie ve Liebig birbirlerinden bağımsız olarak kloroformun keşfini bildirdi ve 1852 yılında da Gerland salisilik asitin sentezi üzerine yazdı. Tüm bu çalışmalar, yüzyılın ortalarında yeni tedavi ajanlarının sentezinin ve anestetiklerin kullanımının başlangıcı oldu.

British Pharmacopoeia'nın ilk resmi baskısı 1864 tarihlidir. 1867 baskısının içeriğinde morfin asetiği, fenik asit, eter, atropin, belladonna özleri, kloroform, kınakına ağacı kabuğu, dijitalin, mahmuz, erkek

eğreltiotu özleri, öğütülmüş demir sülfatı, iyot, hacamat, limon, magnezya, afyon, alkol-su karışımı, kinin hapları, adosagani, morfin fitilleri kediotu ve zingiber yer almuştur.

Issız bir adada farmakopenin içeriği üzerinden hesaplar yapan modern hekim, tedavi edecek herhangisi biri olduğunda bunlar için kullanım yerleri bulabilir. Bu parçalardan başka, hala büyük oranda bitkisel olan tıp sandığının içindekiler için çok az kullanım alanı bulacaktır. Bugünün doktoru bildircin otu, antimon ve arsenik gibi uzun bir liste boyunca devam eden ve yüz kırk yıldan bu yana kullanımda olan apaçık zehirlerden, 1864 farmakopesinden çabuk bir şekilde kurtulmak istemektedir.

IV. 20. YÜZYIL

Dreser 1899 yılında da ilk kez tıbbi asetilsalisilik asidi tanıttı. 1905 yılında Langley, bir ilacın biyolojik etkisini gösterebilmesi için etkileşime girmek zorunda olduğu reseptör madde kavramını ortaya çıkarmıştır. Sir Henry Dale ve meslektaşları 1910'da histamin üzerine çalışmalarını yayınladılar. Jacobs ve Heidelberg'in 1919'da triparsamidi tanıtmalarıyla, I. Dünya Savaşı öncesinde ve süresinde hastalıkların tanımlanmış nedenlerini hedef alan modern ilaçlar dönemine ulaşmaya başladık. Bu öncülerden hiçbiri çalışmalarıyla kemoterapatik devrimi başlatan ve 1911 yılında frenginin tedavisinde kullanılan 606 karışımının ('Salvarsan', arsenamin) öncüsü olan Paul Ehrlich (1854-1915) kadar net hatırlanmıyor. (Mann 1984)

1914-1918 ve 1939-1945 yılları arasındaki iki dünya savaşı arası dönemlerde Banting ve Best tarafından bulunan insülin ve Sir Alexander Fleming'in çağ açıcı buluşu olan penisilin akıldan kalmıştır. Son keşfin hoş bir tesadüf/kaza olduğu fikri tamamıyla yanlıştır. Fleming lizozom üzerine çok uzun zaman çalışmıştır ve dünya da bakteriolitik ve bakteriyostatik mad-

delerin dış takımı üzerindeki etkisini görebilen çok az sayıda insan olmuştur. İki savaş arası dönemde, 1934'de Von Euler'in prostandladinler üzerine çalışması ve bir antihistaminin yapısı ve etkisi 1937'de ilk defa Bovet ve Staub tarafından tanımlanması gibi çok sayıda başka gelişmeler de görülmüştür.

V. SAVAS SONRASI GELİŞMELER

Son yarım yüzyıldaki ilerlemenin hızı katlanarak artmıştır ve temel olarak iki önemli gelişmeden etkilenebilir. Bunlardan birincisi, oranlı ilaç tasarımı ve keşfinde tıbbi kimyagerlerin ve farmakologların ortaya koyduğu gelişmeler ve ikincisi de bilgisayarın gelişimidir.

Va. Akılcı İlaç Tasarımı ve Keşfi

İlaç taslağı kullanımında reseptör teori ve antagönizma kullanımının söz etmeye değer taraftarlarından biri de Sir James Whyte Black'tir. Black 1962'de kardiovasküler sistem üzerindeki sempatomimetik aktiviteden görece bağımsız özel bir beta-reseptör antagonisti olan pronetalolun gelişimini bildirdi. Bugünün beta-blokör antihipertansif, antianjinal, anti-aritmik ilaçlarının önde gelen adaylarından pronetalol, klinik yan etkileri ve kedi ya da köpekte değil ama farelerde ürettiği limfomasarkoma ve retiküler hücre sarkomu bulguları nedeniyle bir kenara bırakıldı.

Bu yüzden, daha geniş bir terepötik oranlı ve karnojenik potansiyeli olmayan bir ilaç adayını geliştirmek için çok sayıda bileşim test edildi ve yapıldı. Ehrlich'in ısrarına benzer çabalarının bir sonucu olarak Black ve meslektaşları en sonunda ilaç olarak propanololu ortaya çıkarmayı başardılar. Bundan sonra, propanolol, klinik tıbbi adrenerjik beta-blokör kavramını getiren bir araç oldu. Bundan dolayı, 20. yüzyıl tıp tarihinde önemli bir yere sahip oldu (Mann, 1984). Black, antihistaminler üzerine

çalışmaya devam etti. Bu ilaçların histamine bağlı mide asit üretimi üzerinde hiçbir etkisinin olmayışı onun bu yönde olan ilgisini harekete geçirmişti. Bu da gösteriyor ki bir türden fazla histamin reseptörü olmalıdır. Black 1972'de H1-reseptörleri diye adlandırılacak mepiramin gibi geleneksel antihistaminler tarafından bloke edilebilecek histamin tepkilerinin farmakolojik reseptörleri içerdiğini gerçek varsaydı. Mide asit salgısıyla ilgili H2 reseptörleri için blokör bulma çabaları, 700 bileşenin bir bölümünün test edilmesi ve senteziyle birlikte, simetidin ortaya çıkışıyla sonuçlandı.

Vb. Bilgisayar

Gelmekte olan bilgisayar çağına daha yakından bakmakta fayda var. Çünkü bu alet gün geçtikçe yalnız gündelik hayatımızda değil aynı zamanda farmakoterapi alanında da belirgin bir yer edinmekte.

Charles Babbage'ın (1792-1871) genellikle günümüz bilgisayarının öncüsü olduğuna inanılır. Matematiksel tabloları hesaplamada kullanılan mekanik aletler olan Fark Makinesi ve Analitik Makinesi gibi çok sayıda makine tasarlamıştır. Ulaşılabilir teknolojinin sınırlılığından kaynaklı Fark Makinesinin şimdiye kadar yalnızca bir bölümü yapılabilmektedir. II. Dünya Savaşı, Almanların mesaj kodlayan 'Enigma' makineleri ve İngilizlerin şifre kırıcı 'Colossus' makinelerinin ortaya çıkışına tanık olmuştur.

İlk depo programlı elektronik makineler birçok üniversitenin matematik bölümünde geliştirildi, özellikle de karmaşık ve tekrarlayan hesaplamaların çözümü için. İngiltere'de hem Manchester hem de Cambridge bilgi depolama tekniklerine araştırma programlarını uyguladı. Ocak 1954'te, Cambridge teknolojisine dayandırılan, ilk yüksek hızlı depo-programlı ticari bilgisayar LEO-I İngiltere'de tamamlandı (Simmons, 1962). 6000 termiyonik sübap içeren bu dev makine geniş zeminli klimalı bir odaya

işgal ediyordu. Bununla birlikte, bu makine önemli bir işgücünün ücret bordrosunu düzenli olarak işleyen ilk makineydi ve büyük ticari örgütlenmeler için başka önemli bilgi işleme operasyonlarını da yerine getiriyordu.

1950'li yılların sonlarında transistör ve manyetik çekirdekli depolama sistemleri gibi aletler daha hızlı ve daha küçük merkezi, ana bilgisayar yapımını olanaklı kıldı. 1960ların sonunda birçok transistörün bir silikon substrat üzerine kurulmasını sağlayan entegre devrelerin ortaya çıkışına tanık olundu. Mikroişlemci ve rastgele erişimli bekleli, 1970'lerin ortasında gerçeklik haline geldi ve büyük ölçekli bütünleşmelerin ortaya çıkışıyla binlerce transistör bir substrat üstüne asitle sabitlenebildi. LEO'nun hiç hard disk olmadığına, tek deposu olan civalı geciktirme hattı deposu her biri 17 bit olan 2048 kelimeyi kapsıyordu. Bugünün bilgisayarlarının -PC'leri- megabitlerle ölçülen depoları ve gigabytlerle ölçülen hard diskleri, bin ya da onbin kat farklı!

Ölçümsel yetideki ve bilgi depolama kapasitesindeki bu çok büyük fark günümüz epidemioloji ve biostatistik girişimlerinin önünü açan bir güçtür.

V.b.1. Bilgisayar ve Farmakoterapi

Burada, bilgisayarın hayati önem kazanmış durumu ve farmakoterapi ile ilişkili olduğu bir takım alanlardan kısaca söz edilecek.

Özellikle Batı Avrupa, Amerika ve Kanada'daki tıbbi etkinliklerin otomasyonuna bağlı gelişmeler, dünyanın birçok bölgesinde yeni veri tabanlarının oluşturulması ve hem düzenleyici araçların hem de farmasötik endüstrilerinin ilaçların etkinliği hakkında daha nitelikli bilgi için artan talepleri farmakoepidemiolojiye olan ilgiyi çok büyük oranlarda arttırdı. Durum kontrolü ve kohort çalışmaları için ihtiyaç duyulan geniş veritabanları yaratmak için farklı ülkelerde çok çeşitli yöntemler kullanılmaktadır.

Farmakoepidemioloji geleceği büyük ölçüde yeni veritabanlarının geliştirilmesine ve varolan veritabanlarının ilerletilmesine bağlı olacaktır. Bu bağlamda Uppsala Monitoring Center (Uppsala Denetleme Merkezi) veritabanı sözü edilmesi gereken önemli bir veritabanıdır. 1960ların sonunda ve 1970lerin başında Dünya Sağlık Örgütü (WHO), advers ilaç olaylarının spontane raporlarının veritabanını ilk olarak küçük bir ölçekte Genevre'de ve sonra İsveç'in Uppsala kentinde şimdiki adı Uppsala Denetleme Merkezi olan WHO Uluslararası İlaç Denetlemede İşbirliği Merkezi'nde oluşturmaya başladı. Sistem, ters reaksiyon bilgilerinin 2000 yılının başlangıcında 52'den çok ülkede, ulusal ilaç denetleme merkezleri arası değişimine dayanıyordu. Bu merkezler yıllık olarak 200.000'den fazla şüpheli advers ilaç etkisinin müstakil raporlarını sağlamaktadır. Bu raporlardan oluşturulan kümülatif veritabanları bugün 2 milyondan fazla rapordan oluşmaktadır. Modern bilgisayar olanakları olmadan böyle bir veri toplamak kesinlikle düşünülemeyecektir.

Birkaç Avrupa ülkesinde otomasyonla verilen eczacılık hizmetleri de ilaç kullanımı çalışmalarını büyük ölçüde kolaylaştırmıştır. Doktor talimatlarının bilgisayara girilmesinin tedavide doz hataları oranını oldukça çok azalttığı görüldü.

İnsan DNA'sının tüm diziliminin haritasını çıkararak klinik tedavi geliştirmede yardımcı olması beklenen Human Genome Project (İnsanlarda Gen Dizilim Projesi), tamamıyla bilgisayara bağlı diğer bir çalışmadır. Bu projeye bağlı olarak farmakogenomik alanı da hızla büyümektedir. Hem birleşimsel kimya da hem de birleşimsel biyolojideki yeni teknolojiler ilaç buluşlarında yeni fırsatların önünü açmayı vaad etmektedir ve optimizasyona önderlik etmektedir. Farmakolojik sistemlerin dinamik özelliklerini ölçmede genom-temelli teknolojileri kullanarak, farmakogenomikler potansiyel yan etkilerini de

içererek ilacın biyolojik etkililiğini objektif olarak ölçmeyi sağlayabilir.

İlaç tasarımı için bilgisayar destekli modellemeler, ilaç keşfinde standartlaşmış başka bir yöntemdir. Bilgisayar destekli moleküler tasarım ve dizilim analizi için nöral ağların avantajları ve sınırlılıkları şu an gündemde olan bir konudur.

Son olarak, internete değinmek gerekiyor. Tıpta ve farmakoterapide web-temelli sistemler henüz yeterince anlaşılabilir bir etkiye sahip olmadığı için bu konuda herhangi bir alan mevcut değildir.

VI. 20. YÜZYILIN BİTİMİ

Modern ilaç formüllerinin daha kapsamlı bir yenden incelemesi başka yerde sunuldu (Mann,1984) ama bugün doktorların çok geniş alandaki hastalıklara yararlı olacak, onları kontrol edecek ve iyileştirecek bir dizi tedaviye ulaşabilirliği oldukça açık. Çok geniş sayıda insanın hayatını etkileyen bir grup ilaca örnek olarak oral gebelik önleyiciler verilebilir. Memelilerde kullanılan bu tür bir gebelik önleyicinin ilk deneyi 1953 yılında Pincus ve Chang Min Chueh tarafından yapılmıştır. Bu başlangıçlardan, bilinen minimum riskle kadınların kendi doğurganlıklarını kontrol etmelerine olanak veren bir grup ilaç ortaya çıkmıştır.

VII. İLAÇ DIŞI ETKİLER

Modern farmakopeden memnun olsak da, yararlı ilaç etkilerinin beslenme, barınma, hijyen, temiz su, daha iyi besin depolama, doğum öncesi ve yeni doğan sağlığı bakımı alanlarındaki gelişmelerden ve ekonomik güvencenin ve eğitimin ilerlemesinden ayrılmayacağını aklıda tutmalıyız -ki çok sayıdaki bu faktörler hastalığın doğal tarihini/geçmişini etkileyen faktörlerdir. Belki de fayda en açık olarak tüberkülozda görülebilir. Hiç şüphe yok ki kemo-

terapi birçok sanatoryumu boşalttı ve diğerlerini de yeni kullanımlar için dönüştürdü. Bununla birlikte, ölüm ve morbidite oranları antibiyotiklere ulaşmadan önce düşerken, geçmişin ürküten ölümcül hastalıkları sosyal mahrumiyet ve yetersiz kamu sağlığı bakımı koşullarında gizlice büyüme eğilimi göstermekte.

VIII. SONUÇ

Bazı tahminler gösteriyor ki, ortalama bir ilacın zehiri hayatımızda yaklaşık 40 dakikaya mal olurken (Heilman 19 ilaçların ve aşılardan etkililiği yaşam beklentisinde 15 yıla yakın bir artışla sonuçlanmıştır. Bu, aynı zamanda, tedavide ve modern tıpta terapötik ajanların etkinliğini sınırlandıracak birtakım problemlerin varlığını işaret ediyor. Bu problemler nelerdir? Her bireyin tıbbi uygulamalardan ne deneyimlediğini ve ne öğrendiğini düzenleyen kendine ait bir listesi olacak. Terapötik araçlar modern tıpta çok geniş ve savunucularıyla genişleyen bir role sahip. Ancak, bu konuda aşırı bir iyimserliği de kapılmamak gerekiyor. Sorulacak çok ciddi sorular var. Hala mümkünken gerçekleşmesi zor olan, uzaktaki ütopyalardan çıkarları olanların zorladığı beklentileri kontrol etmeliyiz.

KAYNAKÇA

Bailey DS, Bondar A, Furness LM (1998) Pharmacogenomics- it's not just pharmacogenetics. *Curr Opin Biotechnol* 9 (6), 595-601.

Banting FG, Best CH (1922) The internal secretion of the pancreas. *J Lab Clin Med* 7, 251-66.

Bates DW, Teich JM, Lee J, Serger D, Kuperman GJ, Ma'Luf N, Boyle D, Leape L (1999) the impact of computerized physician order entry on medication error prevention. *J Am Med Inform Ass* 6 (4), 313-21.

Dresler H (1899) Pharmakologisches über Aspirin (Acety- Isalicylsäure) Pflüg Arch ges Physiol **76**, 306-18.

Fleming A (1929) On the antibacterail action of cultures of a penicillium, with refernce to their use in the isolation of B. *influenzae* Br J Exp Path **10**, 226-36

Heilmann K (1988) The perception of drug related risk. *Therapeutic Risk: Perception, Measurement, Management* in İçinde, der. Burley D. Inman WHW. John Wiley&Sons Ltd, Chichester.

Mann RD (1984) *Modern Drug Use, an enquiry on Historical Principles*. MTP Press (Kluwer), Lancaster.

Mann RD, Townsend H, Townsend J (1985) *William Withering and the Foxglove*. MTP Press (Kluwer) Lancaster.

Persidis A (1998) *The business of* Pharmacogenomics. *Nature Biotechnol* **16**, 209-10.

Schneider G, Wrede P (1998) Artifical neural networks for computer-based molecular design. Prog Biophys Mol Biol **70** (3), 175-222.

Simmons JRM (1962) *Leo and the Managers*. Macdonald, London.

Sippel H, Eich HP, Ohmann C (1998) Data collection in multi-center clinical trialas via Internet. A generic system in Java. *Medinfo* **9** (1),93-7.