İLAÇ KİMYASI ve ENDÜSTRİYEL UYGULAMALARI

DERS NOTLARI

Yrd. Doç. Dr. Gökçe MEREY

İLAÇ BİLİMİ (FARMAKOLOJİ)

Farmakoloji, ilaç bilimidir. Eski zamanlarda Mısırlılar ve Çinliler bitkilerden, hayvanlardan ve çeşitli minerallerden faydalanarak bazı hastalıkları iyileştiriyorlardı. Modern bilimin gelişmesinden farmakoloji de gelişmiştir.

İLAÇ: Canlı hücre üzerinde meydana getirdiği etki ile bir hastalığın teşhis ve tedavisini veya bu hastalıktan korunmayı mümkün kılan kimyasal preparatlara ilaç denir. Tıpta kullanılan ve biyolojik etkinliği olan saf kimyasal madde veya ona eşdeğer bitkisel veya hayvansal kaynaklı, standart miktarda aktif madde içeren bir karışımdır.

İLAÇLARIN KULLANIM AMAÇLARI

- ÖNLEME (profilaksi)
- TEDAVİ (sağaltım)
- TEŞHİS (tanı) ve
- DİĞER amaçlarla (kontrasepsiyon) kullanılırlar.

İLAÇ ETKİSİNİN TEMEL ÖZELLİKLERİ

- Seçicilik (selektivite)
- Etkinin geçici olması
- Etkinin doza (Doz: bir seferde verilen ilaç miktarı) bağımlı olması

İLAÇLARIN SINIFLANDIRILMASI

Genel olarak ilaçların sınıflandırılmasında 4 ana özellikle öne çıkmaktadır:

1) Farmakolojik Özellikleri
2) Kimyasal yapıları
3) Hedef sistemler
4) Etki ettigi bölge

1- Farmakolojik Özelliklere Göre Sınıflandırma

İlaçların etki etme özelliğine göre sınıflandırılmasının en büyük avantajı belki de, bir fizyolojik sorun için kullanılabilecek ilaçların tümünü gösterebilmesidir. Fakat şunun da vurgulanması gerekir ki, bu şekilde yapılan bir sınıflandırmada bulunan ilaçlar çok geniş ve değişik çeşitlilik göstermektedir. Çünkü fizyolojik bir bozukluğun tek bir bertaraf etme yöntemi yoktur. Bu tür sınıflandırmada yaşanan önemli bir sorun da, bazı ilaçların tek bir etkisinin olmamasıdır. Bu tür sınıflandırmaya örnek olarak ilaçlar, analjezikler, antibiyotikler, antiinflamatuarlar, antidepresanlar, anabolikler, anestetikler, vb.

2- Kimyasal Özelliklere Göre Sınıflandırma

Birçok ilaç yapısına bakıldığında da aynı organik iskelete sahip olduğu görülmektedir ki bu da ilaçları bu sahip oldukları iskelete göre isimlendirilmesi kolaylığını sağlamaktadır. Barbitüratlar, penisilinler, katekolaminler, steroitler... Bu tür sınıflandırma, bazı durumlarda benzer yapılara sahip olan ilaçların benzer etkiler göstermesinden dolayı oldukça kullanışlıdır ama bir o kadar da tehlikelidir çünkü bazen çok benzer iskelete sahip olsalar bile ilaçların etkileri çok çok farkı olabilmektedir. Örneğin barbitüratlar, birbirlerine çok benzerler ama çok farklı kullanım alanları vardır.

3- Hedef Sisteme Göre Sınıflandırma

Bu durumda, ilaçlar vücutta etki ettikleri bölgelere göre sınıflandırılırlar. Örneğin, sinir ileticiler, antihistaminikler, kolinerjikler gibi. Bu sınıflandırma diğer iki sınıflandırmaya göre daha spesifik bir sınıflandırmadır ve ilacın vücutta nerelere etki ettiği anlaşılmaktadır. Ancak yine de bu sistematiğin de değişik yönleri vardır. Sonuçta etki edilen bölge de kendi içinde bir sistemdir ve farklılıklar gösterir. Örneğin tüm antihistaminiklerin benzer moleküller olacağı düşünülebilir ama histamin sentezi sırasında birçok basamak olduğu için değişik ilaçlar değişik basamaklar için etki gösterebileceğinden yapıları da farklı olacaktır.

4- Etki Ettiği Bölgeye Göre Sınıflandırma

Bu yukarıdaki sınıflandırmaya göre daha spesifiktir ve ilaçların özellikle hangi enzime, enzime grubuna ya da alıcılara (reseptör) etki ettiğine göre gruplandırılırlar. Örneğin, antikolinesterazlar, asetilkolinesteraz enzimini durduran ilaçlar grubuna verilen isimdir. Bu sınıflandırmadaki ilaçların benzer yapılar bekleyebiliriz zira özellikle hangi alıcıya ve enzime etki ettiği belirlidir.

İlaçların Aktif Özelliklerine Göre Sınıflandırılması

Anabolikler (anabolics):

Bu tür ilaçlar, anabolizmayı hızlandırmak için kullanılır. Anabolizma, metabolizmanın yapım kısmına verilen isimdir. Metabolizmanın yıkım kısmı ise katabolizma olarak adlandırılır. Anabolikleri de örneğin, vücut geliştiriciler ya da atletler daha çok kas sahibi olmak için kullanabilirler. Bir nevi doping maddesi olarak da düşünülebilirler. Bu nedenle profesyonel sporcular için kullanımları risklidir.

Anestetikler (anesthetics):

Ameliyatta hastayı bayıltmak için kullanılan ilaçlar.

Analeptikler (analeptics):

Merkezi sinir sistemini uyaran ilaçlar bütünü.

Analjezikler (analgesics):

Ağrı kesici ilaçlar.

Antihipertansiyonlar (antihypertensive):

Tansiyon düşürücü ilaçlar.

Antialerjetikler (antiallergetics):

Alerjik reaksiyonları engelleyen ilaçlar.

Antibiyotikler (antibiotics):

Kısaca anti bakteriyel ilaçlardır. Biyolojik olarak bakteri hücresini öldürüp insan hücresini korurlar. İltihabi hastalıklarda kullanılır ama iltihap bakteri ile olmalıdır. Viral iltihapta kullanılamaz, sadece bakteri hücrelerine karşı seçici özellikte ilaçlardır.

Antihistaminikler (antihistaminics):

Alerjiye yol açan madde olan histamini önleyen ilaçlardır. Yani antihistaminikler antialerjiklerin bir alt sınıfıdır.

Antidepresanlar (antidepressants):

Depresyona karşı olan ilaçlardır. Beyindeki sinir ileticileri kontrol ederler ve bu şekilde beyin fonksiyonlarını baskılarlar.

Antienflamatuar (anti-inflammatory):

İnflamasyon yani iltihap önleyici ilaçlar bütünüdür. Bu tür ilaçlar analjezik ilaçların aşağı yukarı yarısını oluştururlar.

Antipiretik (antipyretic):

Ateş düşürücü ilaçlara verilen genel isimdir. En yaygın olarak kullanılanları aspirin ve parasetamoldür.

İLAÇLARIN KAYNAKLARI

A. Doğal Kaynaklardan Elde Edilen İlaçlar

- **Bitkiler (rizom, kök, tohum, kabuk):** Bitkiler farmakolojik etkiye sahip birçok etkin madde içerirler. Bunların en önemlileri alkaloidler ve glikozitlerdir. Bitkilerde ayrıca enzimler, selüloz, reçine, zamk, yağ, esans ve tanen gibi değişik yapıda maddeler bulunmaktadır. Ayrıca mantarlardan elde edilen antibiyotikleri de bu gruba alabiliriz.
- **Hayvanlar:** Bunların büyük bir kısmını hormonlar, enzimler, serumlar ve organlardan hazırlanan preparatlar oluşturur. Örnek olarak insülin, diastaz, lipaz vb. sindirim enzimleri, difteri veya tetanozun tedavisinde kullanılan serumlar, anemide kullanılan karaciğer ekstresi, hipotiroidide kullanılan tiroid tozu verilebilir.
- **Mikroorganizmalar:** Antibiyotikler, penisilin.
- **Mineraller:** Iyot, demir, çinko vb. elementler ilaç olarak kullanılabilir. Örneğin; alüminyum hidroksit (antasit), magnezyum sülfat (müshil), amonyum klorür (diüretik) ve radyoaktif ışınlar yayan elementler mineral kaynaklı ilaçlardır.

B. Sentetik İlaçlar

Bugün kullanılan pek çok ilacın kaynağı laboratuvarlardır. Hatta doğal yollarla elde edilebilen pek çok ilacın da sentetik olarak üretilmesi mümkündür ve eğer daha uygun maliyetli olacaksa bu yol tercih edilmektedir.

Tıpta ilk kullanılan ilaçlar basit bileşikler olmuşlardır. Bunların en önemlileri genel anesteziklerden dietil eter (1846) ve azot protoksittir (1844). Daha sonra 1865'te fenol cerrahide antiseptik olarak kullanılmıştır. Dört sene sonra da kloral hidratın hipnotik etkisi keşfedilmiştir. 1880 lerde ağrı kesici, ateş düşürücü etkisi olan aspirin ve asetanilid sentezlenmiştir.

İLAÇLARIN VERİLİŞ ŞEKİLLERİ

İlaçların hasta tarafından kullanılabilmesi için çeşitli şekillerde hazırlanması gerekir. Hastanın kullanabileceği şekilde hazırlanmış ilaçlara **galenik preparat** adı verilir. Sentetik ilaçları, doğrudan doğruya arzu edilen bir galenik preparak şeklinde hazırlamak mümkündür. Ancak bitkisel ya da hayvansal numuneleri istenildiği galenik şekli vermek mümkün olmayabilir. Ayrıca doğal olan bu yapılarda birden fazla aktif madde bulunabilir. Dolayısıyla doğal kaynaklardan elde edilen numunelerdeki istenilen aktif madde ekstrakte edilmeli ve sabit bir orana getirilmelidir.

Galenik Preparatlar

Hastaya verilecek ilaçlar, içerdikleri etkin maddelerin özellikleri, veriliş yolu, alacak şahsın durumu gibi bir takım faktörlere bağlı olarak çeşitli şekillerde hazırlanabilirler. Bir galenik preparat içinde bir veya birkaç etkin madde bulunabilir. Kullandığımız galenik preparatları hazırlanışları bakımından iki ana grupta toplayabiliriz:

a) Majistral İlaçlar: Yapısı ve şekli bizzat hekim tarafından ve her hasta için ayrı ayrı belirlenir ve bu esaslar dahilinde eczanede hazırlanır.

b) Ofisinal İlaçlar: Kurallara göre standart şekilde bir laboratuvar veya fabrikalarda hazırlanıp ambalajlanarak piyasaya verilir.

Majestral ve ofisinal ilaçlar başlıca aşağıda belirtilen şekillerde hazırlanabilirler:

1. Tentür: Doğal numune uygun büyüklükte parçalanır ve genellikle alkol ya da diğer çözücülerde ıslanıp yumuşatılarak ya da süzülerek ilaç elde edilir.

2. Sıvı Ekstre: Sadece bitkisel numunelerden perkolasyon (çözücüde bekletip süzme) metodu ile hazırlanır.

3. Katı Ekstre: Sıvı ektre elde edildikten sonra çözücü uçurulursa kalan katı kısım.

4. Enfüzyon: Bitkisel doğal numunenin üzerine kaynar su dökülerek 5 dk su banyosunda bekletilir ve soğuyunca süzülerek ilaç hazırlanır.

5. Dekoksiyon: Bitkisel doğal numunenin 30 dk su banyosu üzerinde ısıtılması ile elde edilir. Kolay bozulabileceği için taze hazırlanması gerekir.

6. Toz: Etkin maddeyi içeren yaprak, çiçek, vs. gibi bitki kısmının veya organın önce kurutulup sonra ufalanması ile veya sentetik maddelerin ya da minerallerin toz haline getirilmesiyle hazırlanır.

7. Paket: Bir defada alınacak ilaç dozu tartılarak kağıttan yapılmış paketler haline getirilir.

8. Kaşe veya Güllaç: İlaç, nişastadan yapılmış kaşe veya güllaç denilen özel muhafazalarda verilir. Örnek: Gripin

9. Tablet: Toz ilaçların içine bağlayıcı maddeler ile kolay dağılabilen maddeler karıştırılarak özel aletlerle basınç altında sıkıştırılarak yuvarlak şekilde hazırlanan ilaç şeklidir.

10. Dil Altı Tableti: Dil altında tutulmak suretiyle kullanılan ve hazırlanmasında şeker, jelatin gibi maddelerden yararlanılan tablet şeklidir. İçindeki etkin madde dağılarak dil altı mukozasından emilir.

11. Palet: Etkin maddenin etki süresini uzatmak için enjeksiyon yerine cilt altına yerleştirilen tabletlerdir. Çok steril şartlarda hazırlanmaları gerekir.

12. Draje: Tabletin daha gelişmiş şeklidir. Üzerlerinde ince bir şeker tabakası bulunur, böylelikle ilaç acı da olsa yutma sırasında sorun yaratmaz. Ayrıca dış tabaka çeşitli renklere boyanabilir. Midede bozulan bir etkin madde içermesi sebebiyle ince bağırsakta dağılmasını istediğimiz tabletler, şeker yerine mide asidine dayanıklı fakat bağırsak enzimleri etki ettiğinde dağılabilen bir tabaka ile kaplanır.

13. Kapsül: Jelatin veya metil selülozdan yapılmış uzun silindirik şekilli muhafazalardır. Kapsül içinde verilen ilaçların etkisi tabletlerinkine göre daha geç gözlenebilir. Metil selülozdan yapılmış kapsüller yutulduktan 10 dk sonra midede jelimsi bir hal alarak içindekileri yavaş yavaş boşaltırlar.

14. Pilül veya Hap: Toz veya yarı sıvı ilaçların gliserin, şurup veya inert yapıştırıcı maddelerle yoğurularak küçük küreler haline getirilmesiyle elde edilir.

15. Granül: 0.05 gr ağırlığında küreler halinde hazırlanmış haptır.

16. Çözelti: Su veya diğer çözücülerde çözünebilen ilaçların belirli konsantrasyonda çözülmesiyle hazırlanır.

17. Eliksir: Hem alkol hem de su içeren ve sakkaroz ile tatlandırılmış, eterik yağ ile kokusu düzeltilmiş bir çözeltidir.

18. Şurup: % 60 üzerinde şeker içeren viskoz sıvılardır.

19. Süspansiyon ve Emülsiyon: Birbirinde çözünmeyen iki fazlı sistemlerdir. Emülsiyonda her iki faz sıvı, süspansiyonda biri sıvı diğeri katıdır. İyice çalkalandıktan sonra alınmalıdır.

20. Kollir: Göze uygulanan çözelti veya süspansiyon şeklinde preparattır. Gözde yanma hissi ya da iritasyona neden olmamaları gerekir.

21. Losyon: Cilde sürülmek için kullanılan sıvı ya da sıvı karışımlarıdır.

22. Krem: Haricen kullanılan, uygun emülgatör ile hazırlanmış, daha çok yağlı bir maddenin su içindeki emülsiyonudur.

23. Merhem (Pomat): Etkin maddenin vazelin veya lanolin gibi yarı sıvı, yağlı taşıyıcı içinde dağıtılmasıyla elde edilen preparatlardır.

24. Pat: Haricen kullanılan, merhem gibi yağlı fakat daha az kıvamlı bir preparattır.

25. Liniment: Cilt içine nüfuzu sağlamak amacıyla ovmak suretiyle uygulanan merhemdir.

26. Süpozituar (Fitil): Rektum içine yerleştirilen uygun koni şeklinde hazırlanmış preparattır.

27. Ovül: Vajina içine yerleştirilen preparatlardır.

28. Lavman: Rektum yoluyla sıvı halde verilen ilaçlardır.

29. Ampül ve Flakon: Enjeksiyon yoluyla verilen ve steril şartlarda çözelti, süspansiyon gibi sıvı preparatlar ampül veya flakonlar içinde saklanır.

İLAÇLARIN VERİLİŞ YOLLARI

İlaçlar etkilerini veriliş yollarına göre iki şekilde gösterirler:

- Lokal etki: İlacın doğrudan uygulandığı yerde gösterdiği etki
- Sistemik etki: İlacın kana karışıp dokulara yayıldıktan sonra gösterdiği etki

Lokal İlaç Uygulama Yolları

1- Epidermal (Cilt üzerine = perkütan) :

Liposolübl ilaçlar bu yolla uygulanabilir. Cildin absorpsiyon yeteneğini azaltan tabakası stratum korneum'dur. Sıyrık, yanık ve yara sonucu bu tabaka ve epidermis kalkmış ise ciltten absorpsiyon artar. Bölgelere göre cildin geçirgenliğinin değişmesinde S. Korneum'un kalınlığı, kılların ve kıl foliküllerine açılan yağ bezlerinin sıklığı ve bazı diğer faktörler rol oynar.

Cildin geçirgenliği şu sıraya göre azalır :

kulak arkası (mastoid bölge) > koltuk altı > saçlı deri > göğüs > ön kol > bacak

2- Cilt içine (intrakütan) :

Deri içine 0.1 ml'den az miktarda uygulanır.

Konjonktiva üzerine uygulama: Gözün korneaya kadar olan ön kısmı ve göz kapaklarının iç yüzeylerine yapılan uygulamadır, bu tür ilaçlara "kolir" denir. Bazen nazolakrimal kanaldan (gözyaşı kanalı) geçip emilen ilaç miktarı artabilir ve istenmeyen etkiler görülebilir. Kolirler aseptik ve steril olmalıdırlar.

İntranazal uygulama: Burun içine uygulamadır.

Bukal uygulama: Ağız içine uygulamadır. Bazen sistemik etki içinde kullanılır.

Gastrointestinal kanala uygulama: Antasidler, sukralfat, kolloidal bizmut bileşikleri, sitoprotektif prostaglandin türevleri, laksatif ve pürgatifler.

İntratekal uygulama: Bunun için subaraknoid aralığa (beyin boşluğu) genellikle iğne ile girilir

İntravajinal Uygulanma: Vajina mukozası absorpsiyona ciltten daha elverişlidir.

İntraplevral / intraperitoneal uygulama: Karın boşluğuna yapılan injeksiyondur. Göbek- pubis (kasık) mesafesinin 1/3'ü kadar altındaki bir noktadan girilerek yapılır.

İntraartiküler uygulama: Eklem iltihaplarında kortikosteroid ve antibakteriyel ilaçların uygulanması eklemlere uygulanmasıdır.

Sistemik İlaç Uygulama Yolları

İlacın kolaylıkla ulaşılamayan bir dokuda, organda veya tüm vücutta etki gösterebilmesi için yapılan uygulamalardır.

1. Enteral Uygulama: İlacın sindirim kanalı içine verilmesi ve bu kanalın mukozasından absorpsiyona bırakılması demektir. Oral (ağızdan = peros) uygulama en doğal ve en sık kullanılan yoldur. Pratik, ekonomik, elverişli, güvenilirdir. Selfmedikasyona (kendi başına tedavi) uygundur. Bu yolun en önemli absorpsiyon yeri ince barsaklardır.

Kalın barsaklardan emilim derecesi önemsizdir. En önemli sakıncaları, karaciğerden geçerken bazen önemli ölçüde yıkılmaları, tamamen emilememeleri, sindirim enzimleri veya mide asitlerinde yıkılmaları, besinlerle emilimlerinin azalması, bilinci açık olmayan ve kooperatif olmayan hastalara verilememeleridir. Oral uygulamada farmasötik şekillerin absorpsiyon oranları şöyledir: çözelti > emülsiyon > süspansiyon > kapsül > tablet

2. Sublingual uygulama: Ağız mukozası kan ve lenf damarlarından zengin ve pH'sı 6.2 – 7.4 arasındadır. Emilim yüzeyi ufak ve devamlı salya akışından dolayı ilacın ortamdan uzaklaşması nedeniyle sadece ufak miktarlarda etki gösteren, gravimetrik etki gücü fazla olan, lipofilik ilaçlar bu yolla kullanılır. İlaç buradan emilirken karaciğerden geçmediğinden presistemik eliminasyondan korunmuştur. Bu yoldan kullanılan bazı ilaçlar şunlardır: Organik nitratlar (izosorbit dinitrat), izoprenalin, buprenorfin, nifedipin, bazı ergot alkaloidler steroid yapılı seks hormonları (metil testosteron), piroksikam

3. Rektal uygulama: Absorpsiyon için ince barsaktan daha az elverişlidir. Emilim yüzeyi yaklaşık 0.05 m^2'dir. Süpozituar gibi katı form ilaçlar, rektumda su miktarının az olması nedeniyle dissolüsyonları zordur. Ancak buna karşılık; rektumun alt kısımlarını kanlandıran alt ve orta hemoroidal venler, doğrudan vena cava inferiora açıldıklarından karaciğere uğramazlar ve ilk geçiş etkiden korunurlar.

4. Parenteral Uygulama: Damar veya doku içine steril injektör ile yapılır. Parenteral uygulanan ilaçların biyoyararlanımları genellikle tamdır (%100'dür). Parenteral ilaç preparatlarının steril, vücut pH'ına eşit (7.4) veya buna yakın, tercihen izotonik ve apirojen olmaları gerekir. Uygulamada absorpsiyon hızını kısıtlayan faktör, ilaç uygulanan bölgenin doku perfüzyonudur (kanlanması).

Şu şekillerde uygulanır :

- İntravenöz injeksiyon ve infüzyon,
- Ciltaltına (subkutan) injeksiyon,
- İntramusküler injeksiyon,
- İntraarteryel injeksiyon (anjiografi gibi görüntüleme amacıyla)
- Kemik iliği içine injeksiyon (bebeklerde venler küçük olduğundan, yetişkinlerde venler büzüldüğünde yada kalın yağ tabakasına gömülmüş ise)

5. Transdermal Uygulama (TTS): Deriden emilerek alınan ilaçlardır. Çeşitli hormonlar bu şekilde vücuda verilebilir. Nikotin bantları da transdermal uygulama çeşitlerindendir.

6. İnhalasyon Yoluyla Uygulama: Gazlar veya buhar halindeki lipofilik ilaçlar (azot protoksit, halotan, izofluran, enfluran gibi uçucu sıvı genel anestezikler) bu yolla verilirler. Bunların lipid/ su partisyon katsayıları genellikle büyük ve moleküllerde nispeten küçüktür. Akciğerlerin emilim yüzeyi çok büyüktür

İLAÇLARIN VERİLİŞ YOLLARININ SEÇİLMESİ

Bir ilacın veriliş yolunun seçiminde ilaç, hastanın durumu ve hastalık hali göz önünde bulundurulur.

İlaca ait faktörler ilacın kimyasal ve fiziksel özellikleri ile ilgilidir. Sindirim sistemindeki enzimlerden etkilenen protein yapısındaki ilaçlar ya da mide asidinde bozunan ilaçlar ağız yoluyla verilemezler. Benzer şekilde bağırsak mukozasından emilemeyen ilaçlar da tedavi edici

etki gösteremeyeceği için ağızdan verilmesi tercih edilmez. Yağda çözünen ilaçların emilmesi için safraya ihtiyaç vardır. Bu gibi ilaçlar safranın bağırsağa akmadığı hallerde ağız yoluyla verilemezler.

Hastanın durumuna ait faktörlerin başında, hastanın veriliş yolundaki arzusu gelir. Bazı hastalar enjeksiyonu şiddetle reddederler ya da çocuklara ağız yoluyla ilaç vermek zor olabilir. Bu durumlarda mümkünse diğer yollarla ilaç verilir.

Hastalığın cinsi de veriliş yolunun seçilmesinde önemli bir rol oynar. Örneğin akut kalp yetmezliği, kollaps gibi acil tedavi gerektirecek hallerde enjeksiyon en hızlı ve etkili yol olarak tercih edilir. Koma halindeki ya da kusan hastaya ağızdan ilaç verilemez.

İLAÇLARIN EMİLİMİ

İlaçların belirli bir doku veya organı etkileyebilmeleri için o etki yerine belli bir konsantrasyonda ulaşmaları gerekir. Bunun için ilacın önce emilmesi (absorbe olması) sonra da vücutta dağılması gerekir. İlaç ağızdan uygulanmışsa ağız mukozası, burundan uygulanmışsa burun mukozası aşılması gereken yapılardır. İlacın intravenöz uygulanmasında absorpsiyon olayından bahsedilmez zira ilaç halihazırda kana karışmıştır.

Lokal etkili ilaçların emilmesi söz konusu değildir. Hatta bu durumlarda ilacın emilerek bölgedeki konsantrasyonunun azalması, hem tedavi etkisinin azalması hem de toksisite bakımından istenmeyen bir durumdur.

İlaçların emilme hızını etkileyen faktörler:

a) İlacın Veriliş Yolu:

Ağız yoluyla alınan ilaçların ince bağırsağa geçerek emilmelerinin başlaması için belli bir süre geçeceğinden enjeksiyon yolu ile verilen ilaçlara göre daha geç emilirler. Ayrıca ağızdan alınan ilaçların veriliş zamanı da önemlidir. Genel olarak mide tahrişini önlemek için yemeklerden sonra alınan ilaçların ince bağırsağa geçiş süresi de uzamış olur.

b) İlacın Fiziksel Özellikleri:

Enjeksiyon yoluyla verildiğinde ilaçların emilmesi daha kolaydır. İlaçların süspansiyon veya yağda çözülerek enjekte edilmesi emilmeyi geciktirir.

Büyük moleküllü ilaçların emilim hızı genellikle küçük moleküllü olanlardan daha yavaştır. Ancak bazen ufak moleküllü ilaçlar, yapımları sırasında etki sürelerini uzatmak için inert maddelerle birleştirilerek emilimleri yavaşlatılır.

Ortamın pH'ına bağlı olarak emilim hızı değişebilir. İlaçların sulu ortamdaki non-iyonize (iyonize olmamış) kısımları lipofiliktir. Asidik ilaçlar asidik ortamda, bazik ilaçlar bazik ortamda non-iyonize haldedirler, yani emilimleri daha fazladır.

c) İlacın Farmasötik Şeklinin Fiziksel Özellikleri:

Sıvı ilaçlar genellikle katı olanlardan daha hızlı emilirler. Sıvı formlar arasında da farklar olabilir. Örneğin; solüsyon > süspansiyon ≅ emülsiyon. Bazı ilaçlar kasten suda çözünmeyen esterleri haline sokularak etki süreleri uzatılabilir. Bunlar genellikle kas içine uygulanan ilaçlardır (prokain penisilin ve steroid hormon esterleri). Son zamanlarda kontrollü salınım

sağlayan formülasyonlar geliştirilmiştir. Örneğin, bazı kapsüller içinde farklı zamanlarda salınım sağlayan birkaç çeşit kapsül içerirler.

d) İlacın Konsantrasyonu:

Uygulama yerindeki konsantrasyon yüksek olursa emilim genellikle hızlı olur. Tok karna ilaç almak ilacın konsantrasyonunu azaltır ve böylece emilimi yavaşlayabilir.

e) İlacın Kimyasal Yapısı:

Kimyasal yapıları nedeniyle bazı enzimler tarafından parçalanabilen ilaçlar, bu enzimlerin bol bulunduğu bölgelerde parçalanarak emilmeye vakit bulamazlar. Örneğin protein yapılı ilaçlar sindirim enzimleri tarafından inaktive edileceklerinden ağız yoluyla verildiklerinde etkili olamazlar.

İlaçların emilmesini etkileyen yukarıdaki faktörler dışında emilme alanının genişliği, emileceği bölgedeki damar yoğunluğu ve emilme bölgesinin patolojik özelliği de önemli rol oynar.

İLAÇLARIN ORGANİZMADAKİ DURUMU

Herhangi bir yolla organizmaya giren ilaç, belli bir süre kaldıktan sonra organizmayı terk eder. Bu süreye **"ilacın klirensi"** denir. İlacın organizmaya alınışı ile terkedeşi arasında geçen sürede ilaç:

a) Hiçbir değişikliğe uğramayabilir, dolayısıyla aktivitesinden bir şey kaybetmez ve herhangi bir yolla organizmadan dışarı atılır.
b) Organizmada bazı kimyasal değişikliklere uğrar. Bu değişikliklere ilacın **metabolizması** veya **biyotransformasyonu** denir. Bu sırada oluşan yeni ürünlere ise **"metabolit"** denir. Bu yeni ürünler genellikle asıl ilacın farmakolojik etkisine sahip değildir, dolayısıyla metabolitlerine dönüşen ilaçların aktivitesi zaman içinde azalır. Bazı durumlarda ise yeni oluşan metabolitler başka bir aktiviteye sahip olabilir.

İlaçların biyotransformasyonu sırasında yer alan reaksiyonların çoğu karaciğer ve böbrekte gerçekleşir. İlaçların değişikliğe uğramadan veya metabolitlerine dönüşerek vücuttan atılması bazı organlar aracılığı ile olur. Bu organlar böbrek, akciğer, kalın bağırsak, safra yoluyla karaciğer, tükürük, gözyaşı ve ter bezleridir.

İLAÇLARIN ETKİ SİSTEMİ ve ÇEŞİTLERİ

İlaçlar kan yoluyla organizmaya dağılarak çeşitli doku hücreleri ile etkileşirler ve hücre fonksiyonunda belirli bir değişikliğe neden olurlar. Buna **"farmakolojik etki"** denir.

Hücrelerdeki fonksiyonlar birtakım biyokimyasal reaksiyonlar sonucunda olur, bu biyokimyasal reaksiyonları gerçekleştiren ekten ise enzimlerdir. Doku hücreleri ile temasa geçen ilaç, etkisini ya hücre zarında ya da hücre içine girerek gösterir. Hücre zarında ya da içinde **"reseptör"** denilen, ilacın bağlanabileceği kısımlar vardır. Bu reseptörler, ilacın etki ettiği enzim sistemleridir. Hücre zarındaki reseptörlere bağlanan ilaçlar buraya daha çabuk ulaşacağı için etkisini daha çabuk gösterir, hücre içindeki reseptörlere bağlananlar ise daha geç etki eder.

İlaçların hücrede yarattığı etki sonucunda aynı yapı ve özelliğe sahip hücrelerin oluşturduğu organın fonksiyonunda belirli bir değişiklik gerçekleşir. Organizmaya giren ilaçlar bütün

dokulara aynı tarzda yayıldığı halde, bazıları özellikle belirli organlarda toplanır ve etkilerini bu organlar üzerinde gösterirler (Ör: iyot, tiroid bezleri tarafından tutulur; kalsiyum kemiklerde toplanır). İlaçların bu şekilde etki göstermesine **"seçici etki"** denir.

İlaçlar, etki ettikleri hücrelerin fizyolojik fonksiyonunu arttırabilir ya da azaltabilirler; yeni bir özellik kazandıramazlar. Oluşan bu değişiklik, ilaç vücuttan atıldığında geri dönüyorsa reversibl etki, dönmüyorsa irreversibl etki gerçekleşmiştir.

İlacın organizmada oluşturduğu ve ilacı kullananı hayati tehlikeye sokan etkiye **"toksik etki"** denir.

İlacın Vücuda Etkisini Etkileyen Faktörler

İlaç vücuda alındıktan sonraki etki süresi, şiddeti ve şekli özellikle verilme yolu ve ilacın dozu ile yakından ilgilidir.

a) ***Verilme yolu:*** Damar içine verilen ilaçlar, ağız yoluyla verilen ilaçlardan daha kısa sürede etki eder ve etkisi daha şiddetlidir. Ağız yoluyla verilen ilaçların bir kısmı emilmeden atılabilir veya sindirim kanalındaki enzimler tarafından parçalanabilir veya aktivitesini kaybedebilir.

b) ***Doz:*** Bir ilacın dozu, bir biyolojik cevabı arzu edilen derecede değiştiren miktarıdır. Genellikle artan dozlara karşı elde edilen cevaplar şiddet yönünden artış gösterir. Aynı zamanda aynı doza karşı her bireyin cevabı farklı olabilir.

Bir ilacın farmakolojik etkisinin en düşük seviyede oluşabilmesi için gerekli en küçük miktar **"minimum etkili doz"**, toksik etki meydana gelmeksizin verilebilecek en yüksek ilaç miktarı **"maksimum etkili doz"** olarak ifade edilir. **"Tedavi dozu"** max. ve min. etkili dozlar arasında yer alan, insanların büyük bir kısmında istenilen etkiyi gerçekleştiren dozdur. **"Öldürücü doz"** ise ölüme sebep olacak ilaç miktarını ifade eder. Ölüme sebep olan en küçük ilaç miktarı **"minimum öldürücü doz"** olarak ifade edilir. **"Ortalama öldürücü doz, LD_{50}"**, ilaç verilen hayvanların %50'sini öldüren dozdur.

Tedavinin güvenle ve toksik belirtilere rastlanmadan sürdürülebilmesi için tedavi dozu ile toksik doz arasındaki farkın mümkün olduğunca geniş olması istenir.

Tolerans

Aynı ilacın uzun süre kullanılmasıyla oluşan ilaca karşı direnç, dayanıklılık halidir. İlaç bir süre kullanıldıktan sonra ilk dozlara karşı elde edilen farmakolojik etki şiddeti zamanla azalmaya başlar; ancak doz arttırıldığında başlangıçtaki etki elde edilebilir. Bunun sebebi, ilacın zamanla vücuttan daha hızlı atılmaya başlanması ve dokuların ilaca daha az hassas hale gelmesi olarak açıklanmaktadır. İlacın kullanımı bir süre kesildiğinde tolerans kaybolur.

Taşiflaksi

Aynı dozdaki ilacın kısa aralıklarla tekrar tekrar verilmesi halinde, ilk cevaptan sonra elde edilen cevapların, ilk cevaptan düşük seviyede olması halidir. Burada da ilaca karşı bir tolerans söz konusudur fakat ilk dozdan hemen sonra oluşmuştur. Dolayısıyla taşiflaksi için akut tolerans denilebilir. Burada ilaç miktarı ne kadar arttırılırsa arttırılsın ilk cevaba eşit bir cevap asla elde edilemez.

Alışkanlık ve Bağımlılık

Bazı ilaçların kullanımında kullanan kişi ilacı kullanmak için önüne geçilemez bir istek duyar, ilacı aldığı zaman ruhsal yönden kendini daha iyi hissettiğini söyler. Bu hale basit olarak **"alışkanlık"** denilebilir. Bazı durumlarda ise alışılan ilaca fiziksel bağımlılık da görülebilir. Bu tür bağımlılıkta organizma hücreleri ilaca karşı ihtiyaç duyarlar; alışkanlığa sebep olan ilaç, hücrenin normal fonksiyonlarını sürdürülmesi için glikoz, sodyum, vb. gibi hayati önem taşıyan bir eleman haline gelmiştir.

Yan Etki

Yan etkiler, ilacın tedaviye yönelik etkileri dışındaki farmakolojik etkileridir. Yan etkiler, tedavi dozlarında görülürler, doz fazlalığı söz konusu değildir.

Aşırı Duyarlılık

Kişinin bir ilaca karşı olan aşırı duyarlılığı nedeniyle ortaya çıkan belirtilerdir, tamamen kişiye aittir; dolayısıyla oluşacağı önceden bilinemeyebilir. İki tipte olabilir.

a) ***İdyosenkrazi:*** Doğuştan olan duyarlılıktır, ilaç ilk defa alındığında ortaya çıkar. Örnek: İyotun neden olduğu nezle hali, aspirinin neden olduğu kaşıntı ve nefes darlığı.

b) ***İlaç allerjisi:*** Doğduktan sonra kazanılan, ilacın en az ikinci defa alınmasıyla ortaya çıkan duyarlılık halidir. İlacın ilk defa alınmasını takip eden günlerde kanda ilaca karşı antikorlar oluşur ve ilaç tekrar alındığında ilaç-antikor etkileşmesiyle histamin ve heparin gibi allerjik reaksiyonlara neden olan maddeler açığa çıkar.

İlaçların Kendi Aralarında Etki Özellikleri

a) Sinerjik Etki: İki farklı ilaç bir arada kullanıldığında, tek başlarına kullanıldıkları zamankinden daha kuvvetli etkinin görülme halidir.

b) Antagonist Etki: Sinerjik etkinin tam tersi olup iki ilacın birbirinin etkisine zıt yönde etki ettiği durumdur.

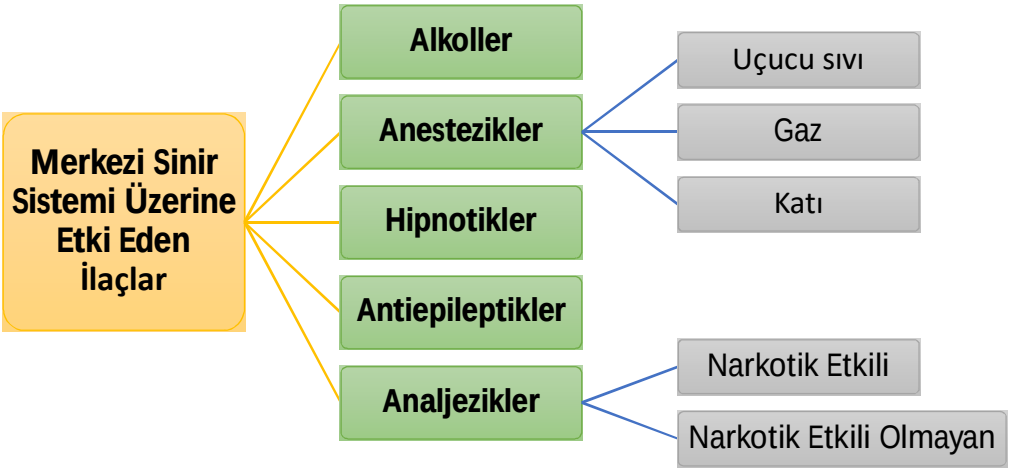
İLAÇLARIN ADLANDIRILMASI

1. Jenerik (genel) Adı: WHO (World Health Organization, Dünya Sağlık Örgütü) tarafından standardize edilen, dünyada sağlık iletişiminde kolaylık sağlayan, yanlışlıkları önlemeye yarayan adı (örn. Aspirin, Parasetamol).

2. Ticari (müstahzar) Adı: Firmaların kendi ürünlerine verdikleri özel addır (örn. Ataspin, Dispril, Vermidon gibi).

3. Kimyasal Adı: Uluslararası Kimya birliğinin saptadığı kimyasal yapıyı tanımlayan addır (ör. Asetil salisilik asid).

MERKEZİ SİNİR SİSTEMİ ÜZERİNE DEPRESÖR ETKİLİ İLAÇLAR



ALKOLLER

Tıpta alkol denildiğinde, genellikle etil alkol anlaşılır, diğer alkollerin (etilen glikol, glikol, polietilen glikol, gliserin, sorbitol, vb.) kullanımı daha sınırlıdır. Bunlar genellikle kozmetikte, losyon ve merhemlerde kullanılırlar.

Etil alkol genellikle antiseptik olarak kullanılmaktadır. Bu etki, alkolün protein çöktürücü özelliğinden kaynaklanır. Bakterilerle temas eden alkol, hücre içine girererk proteinleri çöktürür ve dolayısıyla bakteriyi öldürmüş olur. Alkol en kuvvetli dezenfektan etkisini % 60 – 80 konsantrasyonda iken gösterir. Daha yüksek konsantrasyondaki alkol bakteri yüzeyindeki proteinleri aniden çöktürür ve hücre yüzeyinde sert bir tabaka oluşturur. Bunun sonucu olarak, alkol bakteri içerisine giremez ve proteinleri çöktüremez. Pratikte antiseptik olarak daha çok %70'lık alkol kullanılır. Alkolün sporlar üzerine etkisi yoktur. Alifatik alkollerde dezenfektan etkisi molekül büyüdükçe artar. Yani propil alkol, etil alkolden; etil alkol de metil alkolden daha kuvvetli dezenfektan etkiye sahiptir.

Alkolün Merkezi Sinir Sistemine Etkisi

Alkolün en önemli etkisi merkezi sinir sisteminedir ve kesinlikle depresör etkilidir.

- Oral yolla alınan alkolün % 20'si ağız ve midede; %80'i ince bağırsakta absorbe olur.
- Bu absorbsiyon işlemi 30-90 dakika sürer.
- Alkol anne karnında fötal dolaşıma kolayca geçer ve fetus kanındaki alkol konstantrasyonu anne kanındakine eşittir.
- Alkolün %90'ı karaciğerde metabolize olur. Önce asetaldehit, ardından asetik asit ve en son CO_2 ve suya dönüşür. İnsan vücudu saatte ortalama 10 ml etanol metabolize eder. Metabolize olan 1 ml alkol, 7 Kcal enerji verir.
- Alkolün %10'luk kısmı idrar, ter veya solunum havasıyla hiçbir değişime uğramadan vücuttan atılır.
- Omurilik sıvısının basıncını yükseltici etkisi vardır, alkol alanlarda görülen başağrısı ve kusmanın nedeni budur.

- Alkol ile alınan yiyeceklerde karbonhidrat, protein ve özellikle yağların bulunması emilimi geciktirir. CO_2 içeren soda gibi içeceklerle içilmesi emilimi hızlandırır.
- Damıtılarak hazırlanan ve alkol oranı %20'den fazla olan içkiler konsantrasyon farkı fazlalığı nedeniyle pasif difüzyona uğrarlar ve daha hızlı absorbe olurlar. Ancak çok yüksek alkollü içkiler kaslarda spazma neden olduğundan ince bağırsağa geçişi engellenir ve absorbsiyon gecikir.

Kandaki Etanol Konstantrasyonuna Göre İçkinin Etkisi

0.5 promil(50mg/dl, ~2 bira): Kişinin hafif olarak etkilendiği durumdur. Genelde davranışlar normaldir.

1.0 promil(100mg/dl, ~4 bira): Muhakeme ve karar verme yeteneği bozulur. Reaksiyon zamanı yavaşlar. Duyu yeteneği değişir. Kendine güven hissi artar.

1.5 promil(100mg/dl, ~4 duble rakı): Kişinin alkol aldığı dışarıdan farkedilir durumdadır. Hareketlerdeki ve fikirlerdeki koordinasyon tamamen bozuktur. Hafıza ve idrak bozukluğu da başlar.

2.0 promil(200mg/dl, ~6 duble rakı): Orta derecede zehirlenme halidir. Ruhsal kontrol ortadan kalkmıştır. Yürümede zorluk, bulantı ve kusma hali görülür.

3.0 promil(300mg/dl, ~1 şişe viski): Konuşmada, görmede, bilinçte bozukluk ve düşünmede ve sensör cevaplarında gecikme gözlenir.

4.0 promil(400mg/dl, 1 litre viski): Kişiye göre aşırı sarhoşluk, koma veya ölüm hali

Yapılan tespit sonucunda belirlenen limitlerin üzerinde alkollü içki aldığı belirlenen sürücülerin:

- 1. defada 6 ay
- 2.defada 2 yıl ehliyetine geçici süre el konulur.
- 3.defada 6 ay'a kadar hapis cezası verilir ve 5 yıl süre ile tüm belgelerine el konulur.

Alkol, dolaşım sistemine de etki eder. Koroner damarları ve cilt damarlarını genişletir, ciltt kırmızılık ve sıcaklık hissi yaratır. Genişlemiş olan cilt damarları ısı kaybına neden olacağı için soğukta kalan kişilerin alkol alması oldukça yanlıştır. Ayrıca sıcaklık hissinden dolayı kişi soğuğa karşı gerekli önlemleri alamayacağı için soğuktan donma tehlikesi artar. Ancak soğuktan kurtarılan kişilerin daralmış damarlarını açmak amacıyla alkol verilmesi faydalı olabilir.

Alkolün böbreklere etkisi, dehidrasyon özelliğinden dolayıdır. Alkol alan kişilerde idrar miktarı, buna bağlı olarak vücudun sıvı kaybı artar ve elektrolit kaybı aynı miktarda olmadığından su kaybına bağlı alkol zehirlenmeleri görülür.

ANESTEZİKLER

Cerrahi operasyonlarda hastanın acı duymaması ve operatörün rahat çalışabilmesi için hastanın duyu, şuur ve iradi hareketlerini ortadan kaldıran ancak dolaşım, solunum gibi bitkisel yaşam fonksiyonlarının devam etmesini engellemeyen ilaçlardır.

Aslında anestezikler, bitkisel sinir sistemi fonksiyonları da dahil olmak üzere, bütün merkezi sinir sistemine depresör etki yaparlar ancak bu etki belirli bir sıra ile gerçekleşir. Kanda yavaş yavaş artan anestezik miktarı ile paralel olarak önce ağrı duyusu ve şuur kaybolur; daha sonra adale hareketleri kalkar ve doz arttırılırsa solunum ve dolaşım merkezleri depresyona uğrar. O halde, genel anestezikler için, hayati fonksiyonlara depresyon yapmadan genel anestezi sağlayan en uygun kan konsantrasyonu seviyesi ile hayati fonksiyonların depresyona uğradığı diğer bir kan konsantrasyonu seviyesi vardır. Her iki konsantrasyon arasındaki farka **"narkoz genişliği"** denir. Bir kişinin narkoz genişliği ne kadar büyük olursa, genel anestezinin riski o kadar düşük olur.

Uçucu Sıvı Anestezikler

Solunum havasına karıştırılarak akciğere gönderilirler. Geniş emilim yüzeyi bulurlar, dolayısıyla kana çok hızlı geçerler. Hava içine karıştırılan uçucu sıvı anestezik konsantrasyonu yüksek olursa veya karışım basınç altında akciğerlere gönderilirse, anesteziğin kana geçiş hızı artar. Ayrıca anesteziğin kanda çözünme kabiliyeti ne kadar yüksekse emilim o kadar hızlı olur. Kanda çözünen anestezik konsantrasyonunun havada çözünene oranı **"çözünme sabiti"** olarak ifade edilir ve bu ne kadar yüksekse anesteziğin kana geçişi o kadar hızlı ve vücuttan atılması o kadar yavaş olur.

Uçucu sıvı anesteziklere örnek olarak dietil eter, divinil eter, pentran verilebilir.

Gaz Anestezikler

Kanda çözünme sabitleri, uçucu sıvı anesteziklere göre daha düşüktür. Genel olarak basınç altında akciğerlere gönderilir. Örnek olarak azotprotoksit, siklopropan, tefluran verilebilir.

Katı Anestezikler

Diğer anesteziklere göre veriliş şekilleri daha basittir; sıvıda çözülerek damar yoluyla verilirler. Uçucu ve gaz anesteziklerde olduğu gibi gaz sıkışması sonucu patlama ihtimalleri yoktur. Ancak uçucu anestezikler kullanılırken sakıncalı bir durum olduğunda anestezinin hemen kesilebilmesi mümkünken, damar yoluyla verilen anesteziklerin etkisinin geçmesi için vücuttan atılmalarını beklemek gerekir. Dolayısıyla verilmesi gereken dozun iyi ayarlanması gerekir.

Katı anestezik olarak barbitürat türevi bileşikler sıklıkla kullanılır.

Bazal Anestezikler

Genel anesteziden hemen önce hastanın heyecanını yatıştırmak için ve kullanılacak genel anesteziğin etkisini arttırmak amacıyla kullanılırlar.

HİPNOTİKLER

Normal uykuya benzer uyku sağlayan ilaçlardır. Uyutucu dozdan daha düşük dozda kullanılırsa pek çoğu heyecan, sıkıntı, sinirlilik gibi durumları yatıştırıcı etki gösterir. Bu ilaçlar merkezi sinir sistemini etkilemekle birlikte uyku merkezi üzerinde de spesifik bir etki gösterirler.

Hipnotiklerle uyku bozukluğunun çeşidine göre tercih edilir. Uykuya kolay dalamayanlara etkisini çabuk gösteren ve kısa süreli etki yapan hipnotikler; uykusu sürekli kesilenlere etkisini daha uzun sürede gösteren ve etkisi daha kalıcı olan hipnotikler verilir.

Hipnotik olarak kullanılacak ilaç aşağıdaki özellikleri taşımalıdır:

- Tedavi indeksi büyük olmalı
- Alışkanlık yapmamalı
- Birikici olmamalı, en geç 24 saatte vücuttan atılmalı ki bir her gün kullanıldığında birikme olmasın.

ANALJEZİKLER

Başlıca etkileri ağrıyı kesmek olan ilaçlardır. Etki mekanizmaları henüz kesin olarak bilinmemekle birlikte ağrının ağrı merkezi tarafından algılanmasını veya merkezi sinir sisteminde ağrının beyne ulaşmasını önleyerek etki ettikleri bilinmektedir.

Analjezik ilaçlar narkotik etkili (kuvvetli) ve narkotik etkili olmayan (zayıf) analjezikler olarak ayrılmaktadır.

Narkotik etkili olan analjezikler vücutta bağımlılığa neden olur, bunların başında morfin gelmektedir. Narkotik etkili olmayan analjezikler ise kendi içinde **antipiretik** (ateş düşürücü) ve antipiretik olmayan diye iki ana gruba ayrılır. Asetaminofen (parasetamol), metampiron (novaljin), asetil salisilikasit (aspirin) narkotik etkili olmayan antipiretik analjeziklere örnektir.

ENFEKSİYONLARA KARŞI KULLANILAN İLAÇLAR

Enfeksiyon, mikroorganizmaların insan vücuduna girdikten sonra, üreyip çoğalarak, istenmeyen belirtiler ve/veya hastalıklar oluşturmasıdır.

DEZENFEKTANLAR

Cansız cisimlere uygulanarak, canlının enfeksiyon riskini azaltan kimyasallardır. Deterjanlar da dezenfektan kapsamına girerler.

ANTİSEPTİKLER

Canlılar üzerinde (cilde ve dışarı açılan boşlukların mukozasına) dıştan uygulanmak suretiyle kullanılan enfeksiyon riskini azaltan ilaçlardır.

Genel olarak dezenfektan ve antiseptikler bakteri öldürücü (bakterisid) etkiye sahiptirler, sporlar ve virüsler üzerine etkileri yoktur. Halojenler (tendürdiyot), alkoller, fenolik bileşikler örnek olarak verilebilir.

ANTİBAKTERİYEL İLAÇLAR: ANTİBİYOTİKLER

1929'da Fleming'in gözlemlediği ve 1940'da Chain ve Flarey'in Penicillium notatum'dan elde ettiği bir maddenin mikroorganizmalar üzerine öldürücü etkisi ile antibiyotikler tedavide yer almaya başlamıştır.

Penisilin, sefalosporin gibi türevler doğal yoldan elde edilirler. Asıl "antibiyotik" terimi bu doğal ilaçlar için kullanılmıştır. Aynı etkiyi gösteren fakat sentez yöntemiyle elde edilen ilaçlara (sülfonamidler, kinolonlar vb.) ise "kemoterapötik ilaçlar" denmektedir. Ancak günümüzde antibiyotik terimi doğal ve sentetik bütün antibakteriyel ilaçları kapsayacak şekilde kullanılmaktadır.

Antibiyotikler, etkilerini bakterileri öldürücü (bakterisid) ya da üremesini durdurucu (bakteriyostatik) şekilde gösterebilirler.

Bakterisid Etkili Antibiyotikler

Bakteriyi öldüren, yok eden antibiyotiklerdir. En yaygın bakterisid etkili antibiyotikler penisilinler ve sefalosporinlerdir.

Penisilinler: 1929 Yılında *Penicilium Notatum* adlı mantardan elde edilmiştir. Günümüzde doğal penisilinlerin yanı sıra sentetik penisilinler de kullanılmaktadır. Bakterinin hücre duvarı sentezini engelleyerek bakteriyi öldürücü etki gösterirler. Damar yolu ya da oral yolla uygulanabilirler.

Yan Etkileri: Alerjik reaksiyonlar (cilt döküntüleri, ödem), anafilaktik şok (nefes borusunun tıkanması), ağrı, felç, şişme, nefes darlığı.

Sefalosporinler: *Cephalosporium* türü mantarda ve yarı sentetik yolla elde edilirler. Geniş spektrumlu antibiyotiklerdendir.

Yan Etkileri: Alerjik reaksiyonlar, oral yolla kullanıldığında bulantı ve kusma.

Bakteriyostatik Etkili Antibiyotikler

Bakterilerin üremesini ve gelişmesini engelleyen ilaçlardır. Gelişmesi ve üremesi durdurulan mikroorganizmalar vücuttaki savunma hücreleri tarafından da kolaylıkla yok edilir. Bunlar, genellikle geniş spektrumlu antibiyotiklerdir. Kloramfenikol, tetrasiklin grubu antibiyotikler ve sülfonamidler bu gruba giren antibiyotiklerdendir.

Kloramfenikol: İlk kez 1947 yılında *Streptomyces Venezuelae* kültürlerinden elde edilmiştir fakat daha sonra sentetik olarak hazırlanmış ve günümüzde bu şekilde kullanılmaktadır. Bakterilerdeki protein sentezini durdurarak bakterinin üremesini engeller. Bakteriler bu antibiyotiğe (diğer antibiyotiklerde olduğu gibi) direnç kazanabilirler fakat bu çok yavaş olur.

Yan Etkileri: Kansızlık, deri döküntüsü, bulantı, kusma

Tetrasiklinler: Toprak mantarları üzerinde yapılan araştırma sonrasında 1948 yılında *Streptomyces Rimosus* kültürlerinden elde edilmiştir. Tetrasiklin türevlerinin antibakteriyel spektrumu kloramfenikolden daha geniş olup toksisiteleri daha düşüktür. Hem asidik, hem bazik karakter taşıdıklarından kolaylıkla tuz oluştururlar ancak bu tuzların bağırsakta emilimi güç olur. Tuz oluşumunu kolaylaştıracak iyonlarla (Al, Ca, Mg gibi) birlikte alınmamalıdır.

Sülfonamidler: İlk olarak 1917 yılında Jacobs ve Heidelberger tarafından sentezlenmiş fakat o yıllarda antibakteriyel etkileri incelenmemiştir. Bu etki 1935 yılında Domagk tarafından keşfedilmiştir ve pnömokok, streptokok ve menengekok enfeksiyonlarının tedavisi mümkün olmuştur. Sülfonamidler yapı olarak, bakterilerin üreme ve gelişmeleri için ihtiyaç duyduğu paraaminobenzoik aside (PABA) benzerler ve dolayısıyla bakteriler sülfonamidleri PABA gibi bünyelerine alır fakat kullanamazlar. Böylelikle sülfonamidler bakterilerin üreme ve gelişmelerini durdurucu etki yapmış olur.

Yan Etkileri: Böbrek ve idrar yollarında taş oluşumu, alerjik reaksiyonlar, K vitamini eksikliği

Uygunsuz Antibiyotik Kullanımının Sonuçları

- ✓ Hastalığın devam etmesi
- ✓ Ölüm
- ✓ Ekonomik zarar
- ✓ Yan etkiler
- ✓ Direnç

Antibiyotikler, sürekli kullanıldığı zaman vücuttaki yararlı bakteriler değişim geçirerek zararlı hale gelebilir. Bakteri ilaca bağımlılık kazanır. Değişen faydalı bakteri artık faydalı olmaktan çıkar ve işlevlerini yerine getiremez. Sindirim sorunları dahil pek çok hormonel değişime sebep olur. Yemek borusunda bulunan bakterileriler antibiyotik ilaçlar yüzünden değişime uğrarsa enfeksiyon yolu ile kalbe kadar ulaşır ve bu durum ölümü tetikler.

- ➢ Antibiyotikler yalnızca bakteriler için etkilidir, virüslere bağlı enfeksiyonları tedavi edemez.
- ➢ Antibiyotik ateş düşürmez, sadece uygun doz ve şekillerde kullanılan antibiyotik, hastalığın kaynağı olan enfeksiyonu ortadan kaldırdığı için ateş düşer.
- ➢ Soğuk algınlığı ve grip çoğunlukla kendi kendine iyileşebilen hastalıklardır ve antibiyotik alımını gerektirmez. İyi bir bağışıklık sistemi bu tür hastalıkları yenebilir.

Antibiyotik Direnci

- ▪ Antibiyotiklerin yanlış nedenlerle veya doğru olmayan biçimde kullanılması, bakterilerin sonraki ilaç tedavilerine karşı direnç göstermesine neden olabilir.
- ▪ Antibiyotik direnci, bakterilerin herhangi bir antibiyotiğin varlığına rağmen üreyebilmesi ve enfeksiyon yapabilmesidir.
- ▪ Antibiyotiklere karşı direnç geliştiğinde, bakterilerin neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde bu antibiyotikler etkili olamaz.
- ▪ Bu durum, yalnızca antibiyotiği uygun olmayan biçimde kullanan kişi açısından değil, sonradan dirençli bakteriye yakalanma riski olan herkes için tehlike oluşturmaktadır.

Antibiyotik ile İlgili Önemli Bilgiler

- ○ Ülkemizde antibiyotikler, en çok kullanılan ilaçlar içerisinde yer almaktadır ve ne yazık ki önemli bir kısmı gereksiz ya da yanlış kullanılmaktadır.
- ○ Antibiyotik dozunun yetersiz veya aşırı olmasının yanı sıra doz aralıklarının uygunsuz olması da antibiyotik direncine yol açar.

- Antibiyotiğin etkili olduğu bakteriler antibiyotiğe maruz kaldıklarında öldükleri halde, dirençli bakteriler büyümeye ve çoğalmaya devam edebilir.
- Bu dirençli bakteriler toplumda hızla yayılarak diğer insanlarda enfeksiyonlara neden olabilir.
- Yeni antibiyotikler uzun süredir geliştirilmemektedir. Var olan antibiyotiklerin gereksiz kullanılması ile gelişebilecek olan antibiyotik direnci yüzünden, gerçekten ihtiyaç duyulduğunda kullanılabilecek antibiyotik kalmayabilir.
- Uygunsuz antibiyotik kullanımıyla gelişen antibiyotik direnci her kıtada endişe yaratmaya devam etmekte olup dirençli bakterilerin neden olduğu enfeksiyon hastalıkları insanların hayatlarını kaybetmesine neden olmaktadır.
- Antibiyotik direncinin yüksek olduğu ülkelere seyahatte bulunan yolcular, dirençli bakterileri ülkelerine taşıyarak yayabilir.
- Etkili antibiyotikler olmadan yoğun bakım, organ nakli, kanser kemoterapisi, yeni doğan bebeklerin bakımı veya kalça ya da diz protezi ameliyatı gibi yaygın cerrahi işlemlerin uygulanması mümkün değildir.
- Antibiyotiklerin, çeşitli hayvan türlerinde birçok hastalığın kontrolü amacıyla kullanılmaktadır. Antibiyotiklerin hayvanlarda bilinçsizce kullanılması ve atık kontrolünün iyi yapılmaması durumunda da antibiyotiklere dirençli bakterilerin gelişmekte ve dolaylı olarak insanların etkilenmektedir.
- Ayrıca tarımda kullanılan antibiyotik de doğaya karışarak insanı etkiler.
- Eğer antibiyotik kullanımı kontrol altına alınamazsa kolaylıkla tedavi edilebilecek bir hastalık bile, direnç nedeniyle ölümcül olabilir, insanlık antibiyotik öncesi çağa geri dönme durumu ile karşı karşıya kalabilir.
- Birine iyi gelen antibiyotik başkasına zarar verebilir.
- Gereksiz kullanılan her ilaç gibi gereksiz antibiyotik kullanımıyla da istenmeyen yan etkilerin görülebilir.
- Kişinin daha önceki bir hastalıkta kullandığı antibiyotik, tekrar benzer hastalığa yakalansa bile etkili olamayabilir.
- Uygunsuz antibiyotik kullanımının önemli sonucu olarak; dirençli mikroorganizmalar vücut florasına hakim olur ve buna bağlı enfeksiyon seyrinde, hastanede kalış süresinde ve hastalığa bağlı ölüm oranlarında artış gözlenir.
- Hekim önerisi ve eczacı danışmanlığı olmadan kullanılan antibiyotikler, sonu ölümlere varabilecek ciddi sağlık sorunlarına yol açar.

ANTİNEOPLASTİK İLAÇLAR: KANSER İLAÇLARI

Antineoplastik ilaçlar, hücrelerin kontrolsüz çoğalması ile oluşan kanser hastalığının tedavisinde kullanılmaktadır. Çoğalan hücrelerin kaynağına, tipine, oluştuğu organa göre kanserin pek çok çeşidi vardır. Her çeşide uygun olacak şekilde pek çok doğal ve sentetik ilaç geliştirilmiştir. Kemoterapinin temel ilkesi hastanın normal hücrelerine zarar vermeden tümör hücresinin büyümesini ve çoğalmasını durdurmaktır. Ancak tümor hücreleri ile normal hücreler kalitatif olarak birbirine çok benzemektedir ve bu nedenle antineoplastik ilaçların normal hücrelere karşı tümör hücresi için seçicilikleri düşük olmaktadır.

Antineoplastik İlaçların Etkinliğini Kısıtlayan Faktörler

- Tümör biyolojisi veya tümör ilaç etkileşmesi (tümör büyüdükçe ilaca duyarlılık azalır fakat tümörün büyümesi yavaşlar)
- İlacın farmakokinetiği ve farmakolojisi (tümör hücrelerinin ilacı geçirgenliği, toksik etkileri
- İlaca direnç
- Hasta ile ilgili faktörler

Kanser Tedavisinde Yeni Yöntemler

Mevcut yöntemlerin eksikliği, kullanımda olan ilaçların önemli yan-etki ve diğer dezavantajlarının tamamen giderilememiş olması ve yeni olguların, etki mekanizmalarının saptanması ile doğrudan ve daha etkin tedavi uygulamalarının bulunması nedeniyle her geçen gün daha etkili ilaçlar ve tedavi yöntemleri keşfedilmektedir.

1.Damar yapımını önleyen ilaçlar (Angiogenesis inhibitors):

Kanserli hücrelerin büyüyüp çoğalması kan dolaşımından oksijen ve besin almalarına bağlıdır. Bu maksatla kanserli hücreler birtakım maddeler salgılayarak kendi kılcal damarlarını oluştururlar. Bir süre sonra yine bu kılcal damarlar vasıtası ile kanserli hücreler kan dolaşımına geçerek diğer organlara ulaşır ve ¨metastaz¨ yaparlar. Yapılan deneyler göstermiştir ki eğer kanserli hücrelerin kılcal damar yapmaları önlenebilirse kanserli hücre ne çoğalabilir ne de metastaz yapabilir. Son yılların en önemli buluşlarından biri kanserli hücrelerin kılcal damar oluşturmalarını engelleyen bir gurup maddenin keşfi ve bunlara benzer aynı işlevi görebilecek diğer maddelerin yaratılmasıdır. Sayıları onu aşan bu özellikte bircok madde (angiogenesis inhibitorleri) bu günlerde insanlar üzerinde denenmektedir. Umulan o ki önümüzdeki 2-3 sene içinde bu maddeler kanser tedavisinde rutin olarak kullanılmaya başlanacaklardır. Bu sayede kanserli hücreler yok olmasalar bile büyüyemez ve metastaz yapamazlar. Bu şekilde vücutta kanser mevcut olsalar bile bir zararı olamayadan kalabilir. Bu ilaçların yardımyla kanserle birlikte sağlıklı olarak yaşamamız mümkün olabilecektir.

2. Bağışıklık Sistemi ile ilgili tedaviler:

İnsanın kendi bağışıklık sisteminin kullanılması tarihte belki de kemoterapiden bile önce kullanılmış bir yöntemdir. Bağışıklık sisteminin sırları biraz da AIDS araştırmalarının katkısı ile hızlı bir biçimde çözülmüş ve son yıllarda öğrenilenler kanser tedavisinde de kullanılmaya başlanmıştır. Halen günümüzde böbrek kanserinin ve melanom denen cilt kanseri tedavisinde bağışıklık sistemini güçlendiren interferon ve interleukin gibi maddeler günümüzde başarı ile kullanılmaktadır. Bağışıklık maddeleri olan antikorların tek başına veya radyoaktif maddeler ile birlikte kullanılması ile kanser tedavisinde ¨güdümlü mermiler¨ devrini başlatmıştır. Bu devrin

ilk ürünleri günümüzde bazı lenf bezi kanserlerinde başarı ile uygulanmakta olup yeni ürünler önümüzdeki yıllarda diğer kanser türlerinde (örneğim kalın barsak kanseri) değişik safhalarda kullanıma girecektir.

3. Kanser Aşıları:

Bir bakıma bağışıklık sistemi ile ilgili olmakla birlikte kanser aşıları son zamanlarda ilerleyen araştırmaların da yardımıyla kanser tedavisinde kendi başlarına önemli bir gelişmeyi oluşturmaktadırlar. Kanserli hücreler üzerinde olup da normal hücrelerde bulunmayan bazı maddelerin keşfi bu konuda atılmış ilk adımlar olmuştur. Bu maddelere karşı seçici olarak bağışıklık sisteminini uyararak kanserli dokunun vücuttan reddedilebileceği deneysel olarak gösterilmiş, bunu takiben insan üzerinde çalışmalar halen sürmektedir. Önümüzdeki beş yıl içinde özellikle erken safhalarda kanserin geri gelmesine mani olmak için (adjuvan tedavi) bu aşıların kullanılacağını beklenmektedir.

4. Kanserli hücreyi normal hücreye dönüştüren ilaçlar:

Kanserli hücrenin normal hücreye ilaçla dönüşebileceği ilk olarak bir tip kan kanserinde (akut promyelositik lösemi'de kullanılan all trans retinoic acid) bundan bir süre önce gösterildi. Bu tür ilaçlarla yapılan çalışmalar diğer kanser tiplerinde denenmekte ve bu dönüştürücü maddelerin niteliği ve sayıları arttırılması ile yakın gelecekte sık rastlanan kanserlerde de bu tür maddelerden yararlanabilmenin mümkün olabileceği düşünülmektedir.

5. Gen tedavisi:

Kanser aslında hücrede bulunan genlerin bir nedenle görevlerini yapmamaları sonucunda oluşan bir hastalıktır. Hücrede iki grup gen önemli rol oynar. Bir grup gen hücreye büyüyüp bölünmesi gerektiğini söylerken diğer bir grup gen de artık büyümenin yeterli olduğunu ve hücrenin büyümesini durdurarak kendi işlevini yerine getirmesini söyler. Kanser büyük ölçüde bu iki grup gen arasında dengesizlikten oluşmaktadır. Büyümeyi söyleyen genler gerektiğinden fazla çalışırlarsa veya büyümeyi frenleyen genler gerekenden az çalışırsa veya herhangi bir nedenden ötürü bozulursa o zaman hücre devamlı bölünüp büyür yani kanserli hücre haline gelir. Kanserde gen tedavisinin amacı bozulan bu dengeyi yerine koymak yani çok çalışarak kanserleşmeyi oluşturan genleri durdurmak veya çalışmayarak kanserleşmeye engel olmayan genleri tekrar çalışır hale getirmektir. Kanseri durduran genlerden en önemlisi P53 dediğimiz gen olup bu gen çalışmadığı takdirde birçok kanserin oluşumunda önemli bir rol oynar (sigaranın kanser yapmasının en önemli mekanizmalarından biri dumandaki maddelerin P53'ü çalışmaz hale getirmeleridir). Deneysel olarak kanserli hücrenin içine bozuk olan P53'ün yenisi konduğunda hücrenin kanserleşmesinin durduğu gösterilmiştir. Bunun üzerine A.B.D.'de araştırmacılar akciğer kanserli 9 hastanın kanserli dokularının içine sağlam olan P53'ü verdiklerinde 8 hastada kanserlerin neredeyse kaybolduğu gösterilmiştir. Şimdi araştırmacıların önündeki en önemli engel sağlam olan P53'ün kanserin yayıldığı tüm dokulara ulaştırılabilmesidir. Bu konuda çalışmalar sürmekte ve insana zararı olmayacak grip virüsüne benzer virüsler kullanılarak bu tedavinin başarılı olabileceği düşünülmektedir.

VİTAMİNLER

Vitaminler vücutta bir oranda sentezlenmeyen, yaşam için gerekli, çok küçük miktarlarıyla hücre metabolizmasında önemli tepkimeleri uyaran organik bileşiklerdir. Vitaminlerin çoğu vücut tarafından yapılamadığı için besinlerimizle alınması gerekmektedir. Bu besinlerin bir kısmı çiğ olarak, bir kısmı da belirli pişirme süreçlerinden geçerek soframıza gelir. Bu hazırlama ve pişirme süreçleri esnasında oluşabilecek vitamin kayıpları insan sağlığını yakından ilgilendirmektedir. Vitamin gruplarını etkileyen ısı, ışık gibi etkenler ile asidik ve alkali ortamlar vardır. O nedenle her besin grubunun vitamin kayıplarına neden olmadan tüketilmesi yaşamın sağlıklı sürdürülmesi açısından gereklidir.

Genel özellikleri açısından vitaminler iki grup altında toplanır:

- Yağda çözünen vitaminler: A, D, E, K
- Suda çözünen vitaminler: B grubu ve C

A Vitamini

Görme, büyüme, üreme, embriyo gelişmesi, kan yapımı, bağışıklık sistemi ve doku hücresi farklılaşmasında gerekli bir vitamindir. Isıya dayanıklıdır, emilimi için safra asitlerine ihtiyaç vardır. A vitamini vücutta depo edilen bir vitamindir. Bu nedenle yetersizlik belirtileri, uzun süre A vitamini alınmadığında görülür. Yetersiz ve dengesiz beslenenlerde ve büyümenin hızlı olduğu çocukluk, gebe ve emziklilik dönemlerinde sorun ortaya çıkar.

Organizma, retinol formundaki A vitaminini hayvansal kaynaklı karaciğer, balık yağı, süt, tereyağı, yumurta gibi besinlerden direkt alabilir ya da beta karoten gibi karotenoidleri (A vitamini ön maddesi) bitkisel kaynaklardan alır ve bunları A vitaminine dönüştürür.

D Vitamini

En önemli işlevi kalsiyum metabolizmasını denetlemek ve düzenlemektir. Kemikler kalsiyum deposudur. Kalsiyumun kemiklere taşınmasına ve yerleşmesine yardımcı olur. Aynı zamanda fosfor metabolizmasına da yardımcı olmaktadır. vitamindir. Emilimi için yağ ve safraya ihtiyaç vardır. Balık yağı ve güneş ışığında bulunan D vitamini eksikliğinde raşitizm görülür. Raşitizmde kemik ve dişlerde bozukluk ve eğrilik görülür, dişler geç çıkar, kafa kemikleri yumuşar ve eğrilir, eklemlerde şişkinlik görülür. Fazla alınması eklemlerde ve yumuşak dokularda anormal kireçlenmeye neden olur. Yine çocuklarda fazla ve gelişigüzel kullanıldığında büyümede duraksama, kusma, böbreklerde taş oluşumu gözlenir.

D Vitaminin en çok bulunduğu besinler; balık yağı, balık, karaciğer, yumurta sarısı, tereyağıdır. Bunların vücutta kullanılması için güneş ışığına ihtiyaç duyulur.

E Vitamini

Günlük yiyeceklerde yeterli miktarlarda bulunduğundan insanlarda yetersizlik belirtilerine sıklıkla rastlanmamaktadır. Çok önemli bir vitamin olan E vitamini güneş ışınlarına ve alkali ortama duyarlıdır. Oksijen ve demir ile hemen okside olur, emilimi için safra asitlerine ihtiyaç vardır. Diyette bitkisel sıvı yağ miktarı arttığında vitamin E'ye ihtiyaç artar. Yağların emiliminde bir bozukluk oluştuğunda E vitamini emilimi de azalır. Hücre zarının koruyucusudur (antioksidan). Damar içerisinde akışkanlığı sağlar, damar tıkanıklığını önler. Erken doğmuş bebeklerde demirin kullanılmasına yardımcı olarak anemi (kansızlık) oluşumunu engeller.

E Vitaminin en çok bulunduğu besinler; bitkisel yağlar, tahıl taneleri, yağlı tohumlar, soya, yeşil yapraklı sebzeler ve baklagillerdir.

K Vitamini

K Vitamini karaciğerde kanın pıhtılaşmasını sağlayan maddenin sentezi için gereklidir. Eksikliğinde kanın pıhtılaşması engellendiği için kanama durmayabilir. Kemik gelişimi için de önemlidir. Günlük yiyeceklerimizde yeteri kadar bulunduğu ve kalın bağırsakta bakterilerce yapıldığı için yetersizliğinde oluşan bir hastalık tanımlanmamıştır.

En zengin kaynakları, ıspanak ve benzeri yeşil yapraklı sebzeler, karaciğer, kuru baklagiller ve balıklardır.

B1 Vitamini (Tiamin)

En önemli görevi enerji metabolizmasındadır. Değişik besinlerle vücuda alınan besin öğelerinin vücutta enerjiye çevrilmesi, yine en önemli enerji kaynaklarından olan karbonhidratlardan enerji yapımında B1 vitamininin önemli bir işlevi vardır. Yetersizliği durumunda yorgunluk ve isteksizlik, iştah azalması, kusma ve sindirim sisteminde bozukluklar, kalp yetmezliği, huzursuzluk sıklıkla görülebilir. Beriberi denilen ve sinir sistemi bozukluğu şeklinde tanımlanan, eklemlerde şişlik ve ağrı, denge bozukluklarına neden olan hastalığın en önemli nedeni B1 vitamini eksikliğidir.

Karaciğer ve diğer organ etleri, süt, kuru baklagiller, tahıllar (buğday, mısır, pirinç), ceviz, fındık ve yumurta B1 vitamini açısından oldukça zengindir.

B2 Vitamini (Riboflavin)

Karbonhidrat, protein ve yağların metabolizmasında görev alan riboflavin bir düzenleyicidir. Işığa duyarlı olması nedeniyle riboflavin bulunan yiyecekler ışıkta bekletilmemeli, suda eriyen bir vitamin olduğu içinde sebzelerin pişirilme suyu ve yoğurdun suyu dökülmemelidir. Yetersizliğinde deride yaralar (dermatit), dudaklarda ve göz çevresinde kesik şeklinde yaralar oluşur, sinir sisteminde bozukluk, anemi (kansızlık) görülebilir, gözde yanma ve kızarıklık oluşabilir.

Karaciğer, et, süt ve ürünleri, yumurta , peynir, balık, yeşil yapraklı sebzeler ve tahıllar en çok bulunduğu besinlerdir.

B3 Vitamini (Niasin)

Niasin; su ve alkolde çözünen asit, alkali, ışık ve ısıya dayanıklı bir vitamindir. B grubu vitaminlerinden biri olarak karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasında görevlidir. Beslenmede yeterince niasin alınmaması sonucu sinir sistemi, sindirim sistemi bozuklukları ve güneş gören deride simetrik yaralarla kendini gösteren pellegra hastalığı oluşur. Pellegra hastalığı daha çok tek yönlü beslenen;özellikle de sadece mısır tüketen toplumlarda görülür. Hastada iştahsızlık, halsizlik belirtileri yaygın olup, kol ve bacakların güneş gören yerlerinde yaralar oluşur.

Et, balık, kümes hayvanları, karaciğer, maya, tahıllar, kuru baklagiller ve yeşil yapraklı sebzeler B3 vitamini yönünden zengindir.

B6 Vitamini (Piridoksin)

Protein, yağ ve karbonhidrat metabolizmasında yardımcıdır. B6 vitamini aynı zamanda bağışıklık sistemi için gereklidir. B6 vitamini yetersizliğinde en önemli bulgu sinir sisteminde, kan hücrelerinde görülür. Deride yaralar oluşur. Sinir sistemi bozukluğuna bağlı olarak bayılma nöbetleri (konvulsiyon) görülür. Dudak kenarları ve dilde yaralar, huzursuzluk ve hipokromik anemi denilen kansızlık, çocukluk çağında sık görülen B6 vitamini eksikliklerinden biridir.

Et, karaciğer, böbrek, tahıllar ve kuru baklagillerde bulunur.

B12 Vitamini

Bağışıklık sisteminde, protein metabolizmasında, sinir sisteminde ve kemik iliğinde kan hücrelerinin yapımında görevlidir. Karaciğer, kalp ve böbrek dokularında önemli oranda bulunmaktadır. B12 yetersizliğinde sinir sisteminde bozukluklarla pernisiyöz anemi oluşur. Kol ve bacaklarda uyuşma, duyu azalması, ruhsal bunalım ve kasılmalar en belirgin eksiklik belirtisidir. Özellikle sadece bitkisel kaynaklı besin tüketenlerde, besinlerin saklanması ve pişirilmesindeki aksaklıklarda vitamin kaybı çok olmaktadır.

Bu vitamin sadece hayvansal kaynaklı besinlerde bulunmaktadır, bitkisel besinlerde bulunmaz. Et, süt, peynir, yumurta ve balık önemli B12 vitamini kaynaklarıdır.

C Vitamini

C Vitamini hava ile temasla kolay okside olur, suda erir, ekşi tattadır, ışıkla temasta rengi koyulaşır, ısıya dayanıksız bir vitamindir. Bağ dokularını bir arada tutar, zehirlenmeler ve ateşli hastalıklarda vücudu koruyan ve bağışıklık sistemini güçlendiren bir vitamindir. Vücudumuzda kan yapımı için gerekli olan demir ve folik asidin kana geçmesini kolaylaştırır ve kullanımını arttırır, böylelikle kansızlığı önler. Damar çeperlerini güçlendirerek kanamaya ve gözde katarakt oluşumuna engel olur. Meme kanseri ve güneş ışınlarının oluşturduğu deri kanserlerinin gelişimini yavaşlatır. Antioksidan bir vitamindir.

Limon, portakal, mandalina gibi turunçgiller, çilek, böğürtlen, kuşburnu, domates, lahana, patates ile ıspanak, marul, yeşil biber asma yaprağı gibi yeşil yapraklı sebzeler zengin kaynaklarıdır. Bu besinleri taze olarak tüketmek, bekletmemek kayıpları önlemek açısından önemlidir.

İLAÇ ARAŞTIRMA VE GELİŞTİRME SÜRECİ

İlaç araştırması ve geliştirmesi ile uğraşan ilaç endüstrisi kuruluşlarında ve ayrıca akademik kuruluşlarda, yeni ilaçlar bulmak için devamlı çalışmalar yapılır. İlaç geliştirmede temel amaç, insanların yaşamında daha iyiye doğru bir değişiklik yapabilmektir. Geliştirilen her ilaç veya aşının kullanımı ile koruyucu, tedavi edici veya hastalığın belirti ve bulgularını azaltıcı bir etkinin elde edilmesi gerekmektedir.

İlaç araştırma ve geliştirme süresi 4 ana bölümden oluşur:

1) Keşif ve araştırma
2) Preklinik çalışmalar
3) Klinik çalışmalar
4) Onay ve pazar sonrası denetim

Klinik Öncesi (Preklinik) Denemeler:

Doğal kaynaklardan ortaya çıkarılan bir kimyasal molekülün önce uygun deney hayvanları üzerinde denenmesi ile insanlar üzerindeki olası yarar ve zararlarının öngörülmeye çalışılması amaçlanır. Binlerce molekül arasında tarama testleri ile ilaç olmaya aday olan molekül ayrıştırılır ve sonuçta bu aday moleküllerin farmasötik (ilacın şekli) şekil haline getirilmesi araştırmaları yapılır. Deneyler başlıca tarama ve toksisite testleri olarak sürdürülür Tarama testleri laboratuvar koşullarındaki araştırmalar olarak sürdürülür. Toksisite testleri de köpeklerde yapılır.

Klinik Denemeler

İnsan üzerinde kullanılabileceği öngörülen aday ilaç molekülleri çeşitli farmasötik biçimlere getirilerek ve ilgili etik kuruldan mutlaka izni alınarak gönüllü sağlam ve hasta denekler üzerinde denenir. Klinik denemeler başlıca dört basamaktaki dönemsel çalışmalar ile gerçekleştirilir. Bunlar: Faz I (birinci dönem), Faz II (ikinci dönem), Faz III (üçüncü dönem) ve Faz IV (dördüncü dönem) çalışmalardır.

Klinik Denemeler Faz I: Bu dönem daha önce sadece deney hayvanında denenmiş ilacın ilk kez insanda denendiği dönemdir. İnceleme genellikle sağlam gönüllü deneklerde ve 10-15 kişilik ufak sayıdaki bir grup üzerinde yapılır.

Klinik Denemeler Faz II: Bu dönemde kısıtlı sayıdaki hastada ilacın terapötik (tedavi edici) ve profilaktik (koruyucu) dozları araştırılır.

Klinik Denemeler Faz III: Bu dönem çok merkezli, olası en fazla hasta üzerinde terapötik etkinliği sağlamak için yapılan çalışma dönemini kapsar.

Klinik Denemeler Faz IV: Bu dönemde ilaç deneme amacıyla verilmez. Sadece hasta için tıbbi bakım gerektiğinden, hastalara rutin olarak kullandırılır. Sonuçlar bakımından ilacın tedavi etkinliği ve yan etkileri izlenir, değerlendirilir

İLAÇ FİRMALARINDA KALİTE KONTROL

Kalite Kontrol Bölümü, bilimsel olarak emniyetli, geçerli ve verimli standartları, analiz yöntemlerini saptayarak ilkel, yarı mamul ve bitmiş ilaç şekillerinin istenilen değer, kalite ve saflıkta olmalarını temin eder.

Kalite kontrol ile tüm ürünlerin düzenli, periyodik ve devamlı kalite incelemeleri sağlanır. Yıllık ürün değerlendirmeleriyle, ürünlerin belirlenen kalitede, spesifikasyonlara uygun ve proseslerin tutarlılığı doğrulanarak izlenir. Bu anlamda yapılan değerlendirmeler ile yeterlilik, uygunluk ve etkinlikler sürekli iyileştirilmektedir.

Kalite kontrol, halk sağlığı ve tüketici yönünden ilaçlara karşı güveni sağlar, devletin kontrolü ise ilaçlarda emniyetin devamlılığını ve fabrikalarda yeni kontrol teknolojisinin gelişmesini sağlar. Kalite kontrol teşkilatı artık yalnız analizler yapan bir bölüm olmaktan çıkmıştır. Organizasyonu ve görev alanı ilacın kalitesine etki yapabilecek bütün işlemleri kapsar.

Her fabrikada doğrudan genel müdüre bağlı yetişmiş kimseler tarafından yürütülüp teftiş edilen kalite kontrol laboratuvarı olmalıdır

Ana görevler sunlardir:

1- Özellik belgelerini hazırlamak,

2- Her test ve analiz için yazılı uygulama yöntemleri hazırlamak,

3- Ana ilkel maddeleri kabul ve reddetmek,

4- Yarı mamulleri kabul veya reddetmek,

5- Ambalaj, kap ve etiketleri kabul veya red etmek,

6- İmalatı bitmiş her seri maddeyi kabul veya reddetmek,

7- Yarı mamul ve mamul maddelerin depolanma şartlarını belirlemek,

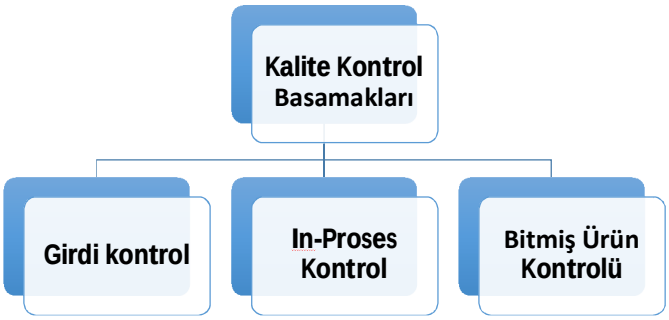
8- Stabilite testleri ile son kullanma tarihlerini ve yarılanma sürelerini saptamak,

9- Kontrol yöntemlerini daima geliştirip en son gelişmeleri uygulamak

10- Geri çevrilen mamul veya yarı mamullerin yeni bir işlemde kullanılıp kullanılmayacağını veya imha edilip edilmeyeceğini saptamak,

11- Numune alma yöntemlerini belirlemek

12- Kontrol işlemlerinin geçerliğini kanıtlamak.



Girdi kontrol

- Hammadde
- Ambalaj Malzemesi
- Yardımcı Malzemeler
- Yarı Mamul

In-Proses Kontrol

Prosesi izlemek, gerekirse ayarlamak ve böylece ürünün kendi spesifikasyonlarına uygun olmasından emin olmak için üretim esnasında yapılan kontrollerdir. Çevrenin ve teçhizatın kontrolü de in-proses kontrolün bir bölümü olarak sayılabilir.

Bitmiş Ürün Kontrolü

a) Geçerli durumda ürüne verilen isim ve kod referansı;

b) Formül;

c) Farmasötik form ve ambalaj detaylarının açıklaması;

d) Numune alma ve test etmeye ilişkin talimatlar

e) Kabul sınırları ile kalitatif ve kantitatif gereklilikler;

f) Geçerli durumda, saklama koşulları ve özel taşıma önlemleri;

g) Raf ömrü testleri

Kalite kontrol laboratuvarları,

a) Kimyasal-Fiziksel kontrol kısmı,

b) Mikrobiyolojik ve biyolojik kontrol kısmı,

olmak üzere iki bölümden oluşur ve bu her iki bölümde iki ana görev yapılır:

1- Günlük kontrol,

2- (Araştırma) kontrol yöntemleri ve standartları geliştirmek.

Bütün kontrol yöntemlerinde esas, farmakopelerin gösterdigi yöntemler kullanılmaktadır. Ancak bunlara ilave olarak fabrikalar özel ilaç sekilleri için veya ekonomik ve geçerli metodlar üretebilir ve bunlar bilimsel enstitüler ve devlet kontrol laboratuvarlarıncada onaylandıktan sonra resmi yöntemler gibi kullanılabilir.

Farmakope: Tedavi değeri kesin olarak bilinen maddelerin ve preparatların yapılarını, fiziksel ve kimyasal özelliklerini, teşhis reaksiyonlarını, miktar tayinlerini, saklama koşullarını, saflık kontrollerini anlatan kaynak.

Laboratuvar kontrollerinde genellikle 3 rapor dosyası tutulur.

a) Başlangıç maddeleri raporu dosyası,

b) İmalat işlemi esnasındaki kontrol raporu dosyası,

c) Bitmiş, satışa hazır ilaç şeklinin kontrol rapor dosyası,

Laboratuvara giren maddenin-test metodu belirlenir, istenilen değerleri ve tolerans sınırları saptanır, bütün analizler yapılıp uygun bulunduktan sonrada maddeye bir kontrol numarası verilir. Bütün bunlara başlarken de maddeleri tam temsil edecek şekilde numune alınması temin edilir.

Bir Kalite Kontrol Laboratuvarının Sahip Olması Gereken Özellikler:

1- Eğitim ve deneyimleri yüksek, ehliyetli uzmanlar ve yeterli yardımcılarla çalışmalıdır.

2- Kontrol cinslerine göre yeterli cins ve kalitede alet ve teçhizatı olmalıdır.

3- Analizlerin ve aletlerin türü ve özelliklerine göre uygun laboratuvar bölümleri olmalıdır

4- Laboratuvar içinde ve imalat sahaları ile laboratuvarlar arasında kontaminasyonu önleyici tedbirleri olmalıdır.

5- Saklanacak numuneler ve belgeler için ayrı ve yeterli bölümler olmalıdır.

6- Kullanılan aletlerin kontrol çalışma ve bakım talimatları yanlarında olmalıdır.

7- Herhangi bir önemli aksaklığı bildiren alarm sistemi olmalıdır.

8- Laboratuvardaki analiz metodlarının, ilaçların kalite, etkinlik ve saflığını temin ve tayin edecek yeterlilikte olmalıdır. Bu yeterliği gösteren, güvenilir spesifikasyon ve standartlara dayandığı kanıtlanmış olmalıdır.

9- Son rapor ve verileri gözden geçiren ve kontrol eden bir inceleme otoritesi olmalıdır.

Örnekleme ve Numune alinacak Maddeler Hakkinda Gerekli Bilgiler:

İlaç sanayiinde örnekleme diğer sanayilerden daha zor ve çesitlidir. Her ilacın kendisine göre özelliği ve bu özelliğe göre de bir örnekleme yöntemi vardır.

Numune almadan önce madde hakkında bir takım bilgiler belirlenir ve kaydedilir.

a) Satıcı maddeyi kendisi mi imal ediyor yoksa ettiriyor mu? Veya satın mı alıyor?

b) Mal başkasına imal ettiriliyor veya satın alınıyor ise kaynağı, depoya girdiği tarih, orijinal ambalaj içinde olup olmadığı, genel durumu.

c) Seri numarasi var mı ? Ve her kabın üzerinde yazılı mı?

d) Etiketinde saklama şartları yazılı mı? Varsa maddenin bulunduğu ortam bu şartlara uygun mu?

e) Ambalajın tarifi ve her bir seride kaç birim bulunduğu ve tüm miktarı.

f) Ambalaj ve etiketlerinin sağlam olup olmadığı, etiketlerin tanınması için yeterli büyüklük ve okunurlukta olup olmadığı.

İLAÇ FİRMALARINDA KALİTE GÜVENCE

Kalite güvencesi bir ürün veya hizmetin kalite konusunda belirtilmiş gerekleri yerine getirmesinde yeterli güveni sağlamak için uygulanan planlı ve sistematik etkinlikler bütünü olarak tanımlanmaktadır.

Temelinde ürün ya da hizmetin geçtiği tüm aşamalardaki talimatlar, görev ve sorumluluk tanımları vb. ile belgelendirmesi, çalışanların eğitilmesi ve kalite konusunda bilinçlendirilmesi ile kalitenin planlanan düzeyde en az kaynak kullanımıyla korunması yatmaktadır. Kullanıcının gereksinimleri tam olarak ve belirlendiği şekilde karşılanmadığı sürece kalite güvencesi sistemi tanımlanmış sayılmaz.

Kalitenin Tanımı (Dün):

- ☞ Güzellik
- ☞ En İyisi
- ☞ Büyüklük
- ☞ Sağlamlık
- ☞ Güç
- ☞ En hızlısı

Kalitenin Tanımı (Bugün):

Kalite sadece ürün ve hizmette değil, aynı zamanda kişilerin nasıl çalıştıkları, makinelerin nasıl işletildikleri, sistem ve yönergelerin nasıl yürütüldüğü ile ilgilidir.

Klasik kalite sisteminde uygulanan hataların aranması yerine, bunların nedenleri üzerine gidilmesi ve hata kaynaklarının ortadan kaldırılmasını hedefleyen Kalite Güvencesi ile sağlanan faydaları şöyle sıralamak mümkündür:

1. Kalitede süreklilik
2. Etkinliğin iyileştirilmesi
3. Daha iyi ürün tasarımı yapılması
4. Müşteri şikayetlerinde azalma
5. İş ortamında stresin azalması
6. Şirket imaj ve itibarının iyileştirilmesi
7. Daha iyi rekabet olanağı
8. Müşterinin güven duygusu
9. Zaman içerisinde ve sistemin başarısı oranında kalite kontrol işleminin kapsamına girerek daraltılması
10. Yüksek verim
11. Çağdaş bir çalışma ortamı

12. Çalışanlarda yüksek motivasyon
13. Minimum maliyet
14. Maksimum güvence

Kalite Güvence Departmanı

İlaç üretimi yapan firmalarda kalite güvence departmanının sorumlulukları

- cGMP standardına göre tüm süreçler için SOP (Standart Operation Procedure) yani standart işlem prosedürleri yayımlamak
- Tüm işlemlerin ilgili prosedürlere göre işleyişini gözetmek, denetlemek ve gerektiğinde müdahale etmek
- Son üründe ilgili prosedüre göre numune bazlı tetkik yaparak parti bazında ilgili mamul ürüne sevkiyat izni verip vermeme yetkisi kullanmak

cGMP standardına ve ilgili mevzuata tamamıyla hakimiyet gerektirdiği gibi iç prosedürü de çok sıkıdır. Ancak ülkemizdeki özellikle yerli firmalar, kalite güvence departmanını sadece SOP yayınlanması, güncelliğinin takibi ve revizyonu ile sınırlı tutmaktadırlar.

TÜRKİYE İLAÇ SEKTÖRÜNDE GÜNCEL İYİ İMALAT UYGULAMALARI (cGMP) ve KALİTE

Her gün gelişen ve değişen dünyamızda, evrensel olarak kabul görmüş kalite ve standardizasyon kavramları hayatı kolaylaştıran ve iyileştiren sistemler kurmamız için bize yol gösterirler. İlaç sektörü, bizzat insan sağlığı ile ilgili olduğu için bu kavramlar doğrudan insan hayatını korumak için zaruri esaslardır. Sürekli geliştirilen ve iyileştirilen standartlar, ilaç sektörüne her geçen gün yeni "daha iyi" uygulamalar sunmakta ve zaman içinde bunları sektöre zorunluluk olacak şekilde yasallaştırmaktadır.

İşletmeler sürekli değişen piyasa koşulları ve tüketici istekleri karşısında, rekabetçi üstünlük sağlamak ve elde ettikleri bu üstünlüğü korumak için büyük bir savaş vermektedirler. Uluslararası standartlarda üretim yapmak ve uluslararası kalite anlayışına uygun ürün üretmek, işletmelerin farklı pazarlarda satış yapabilmesine olanak sağlamaktadır. Ölçek ekonomileri sayesinde işletmelerin maliyetleri azalmakta ve artan pazar paylarıyla karlılıkları artmaktadır. Kalite, ürünün piyasaya itilmesi yerine tüketici tarafından talep edilmesini sağlayarak, pazarlama maliyetlerini de azaltmaktadır.

Kaliteli ve uluslararası standartlara uygun ürün üretmek, yeni pazarlarda büyümek isteyen işletmeler için ihracat faaliyetlerini kolaylaştırmaktadır. Çok uluslu bir işletmenin yerel bir firma ile lisans anlaşması veya ortak girişim faaliyetlerinde bulunması durumunda, yerel firmanın kalite ve standardizasyon anlayışı çokuluslu işletmenin karar mekanizmasında büyük rol oynamaktadır. Kalite ve standardizasyon kavramlarının tarihçesine bakıldığında, insan sağlığını doğrudan etkileyen gıda ve ilaç sektörlerinde bu kavramların kolayca benimsendiği ve gün geçtikçe artan bir titizlik ile takip edildiği görülmektedir.

Türkiye İlaç Sanayi güncel kalite ve standardizasyon gerekliliklerini karşılayarak yerel talebi karşılamayı ve ihracat yapmayı amaçlamaktadır. İthalatın belirli oranda azaltılması veya yapılan lisans anlaşmaları ile ürünleri Türkiye'de üreterek istihdam sağlanması mümkün olmaktadır. Türkiye'de ilaç sektörü yasal olarak Sağlık Bakanlığı'nın öngördüğü ve Avrupa Birliği ilaç mevzuatı olan Eudralex Cilt 4 – güncel İyi İmalat Uygulamaları (cGMP, Current Good Manifacturing Practises)'na uymak mecburiyetindedir. Gelişen dünyamızda standartlar sürekli iyileştirilerek, yenilenmektedir. İlaç sektöründe kullanılan cGMP ile diğer sektörlerde geniş uygulama alanı bulan ISO 9001 kalite yönetim sistemi uygulamalarının içiçe olduğu bir dönemden geçilmektedir.

Amerika Birleşik Devletleri, Avrupa Birliği ve Japonya tarafından standartlarda uyum sağlanması amacıyla yapılan Uluslararası Uyum Konferansı (International Conference on Harmonization) tarafından hazırlanan, Mayıs 2007'de yayınlanan ve Ocak 2011'de güncellenen ICH Q10 İlaç Kalite Sistemi Kılavuzu yakın zamanda Eudralex Cilt 4 –cGMP kılavuzuna eklenecektir. ICH Q10, cGMP ve ISO 9001 kalite yönetim sistemlerini güçlendiren bir yaklaşım olup "yönetimin sorumluluğu" ve "kalite el kitabı" kavramlarının sektörde yasal zorunluluk olduğunu göstermektedir. İlaç firmaları için güncel İyi İmalat Uygulamaları (cGMP), TC Sağlık Bakanlığı tarafından konulan yasal bir zorunluluktur. Fakat ISO 9001:2008 belgesine sahip olmak, bir zorunluluk olmayıp, firmaların inisiyatifine bırakılmıştır. ISO 9001:2008 belgesi almamış olan ilaç firmalarının yasal olarak kalite el kitabı hazırlama zorunluluğu bulunmamaktadır. Kalite El Kitabı yazımının yasal zorunluluk haline gelmesi, ICH Q10 kılavuzunun cGMP'ye eklenmesi ile gerçekleşecektir.

KALİTE ve STANDARDİZASYON

Günümüzde kalite kavramı, firmaların eskiden olduğu gibi isteğe bağlı olarak tercih edeceği bir olgu olmaktan cıkmıştır ve adeta ayakta kalabilmeleri için bir ön koşul haline gelmiştir. Artan rekabet koşullarında, daha az zamanda daha çok üretim, tam zamanında (just in time) üretim, sıfır hatalı üretim, sıfır stok kavramları işletmenin karlılığı için de kaçınılmaz olan kalite prensipleri haline gelmiştir.

Rekabet yoğunlaştıkça "yaptığını satan" işletme anlayışı yerini "satılabiliri yapan" işletme anlayışına bırakmıştır. Kalite, işletmelerin daha fazla kar etmeleri için değil, işletmelerin varlıklarını sürdürebilmeleri için zorunlu hale gelmiştir.

Kalite Nedir?

Kalite, Latince'den "qualites" olarak çevrilmiştir, kökü "qualis" kelimesine dayanır ve anlam olarak "nasıl oluştuğu" demektir. Esasta kalite sözcüğü hangi ürün ve hizmet için kullanılıyorsa, onun gerçekte ne olduğunu belli etmek amacını taşımaktadır. Sözlük anlamı ise mükemmellik derecesidir. Kalite ile ilgili olarak, Joseph M. Juran'ın kullanıma uygunluk, Philip Bayard Crosby'nin "şartlara uygunluk", Armand V. Taguchi'nin "eksiklerden kaçınma", Genichi Feigenbaum'un "ürün veya hizmetin değeri", W. Edwards Deming'in "müşterinin şimdiki ve gelecekteki ihtiyaçlarının karşılanması" gibi birçok tarif ve tanım vardır.

Genel anlamda ise kalite, bir ürünün öngörülen kullanım şartlarına ve bildirilen ihtiyaçlara ne derece elverişli olduğunu gösteren bir kavramdır.

Kalite Tanımları:

ISO 9005: "Bir ürün veya hizmetin belirlenen veya olabilecek ihtiyaçları karşılama kabiliyetine dayanan özelliklerin toplamıdır".

Alman Standartları Enstitüsü (DIN): "Bir ürünün öngörülen ve şart koşulan gereklere uyum kabiliyeti" olarak tanımlamıştır.

Amerikan Kalite Kontrol Derneği (ASQC): "Bir mal veya hizmetin belirli bir gereksinimi karşılayabilme yeteneklerini ortaya koyan karakteristiklerin tümü"

Avrupa Kalite Kontrol Organizasyonu (EOQC): "Belirli bir malın veya hizmetin, tüketicinin isteklerine uygunluk derecesi"

Japon Sanayi Standartları Komitesi (JIS): "Ürün ya da hizmeti ekonomik bir yoldan üreten ve tüketici isteklerine cevap veren bir üretim sistemi

21. Yüzyıl : Bilimsel ve Risk Bazlı Yaklaşımların Yükselişi

Birleşik Devletler Gıda ve İlaç Kurumu (FDA)'ın ve dünyanın diğer bölgelerindeki düzenleyici kurumların odak noktası; üretim proseslerini anlamak amacıyla bilgi temelli ve risk bazlı kalite yaklaşımlarının kullanımını genişletmektir. 2000'li yılların başında, Birleşik Devletler Gıda ve İlaç Kurumu (FDA) "üretim bilimi" adında bir program başlatarak, üretim tesisindeki ürünler ve süreçler hakkında bilgiyi, bu proseslerin üretiminde ve kontrolünde kullanılan teknolojiyi ve sağlam bir kalite sistemi kurmanın temelinde yatanları tanımlamıştır. Bu durum, kalite standartlarının sağlanması için uzun süredir uygulanan katı düzenleme ve denetimlerden net bir kayma olduğunu göstermiştir. Bilgi, araştırma - geliştirme ile başlayan, teknoloji transferi ve ticari üretim süresince devam eden bu değişikliklerin desteklenmesi için temel niteliğindedir. Aktif maddeler (API), ilaç formülasyonları, üretim süreçleri, analitik metodlar, kalite-kritik parametreler, nitelikler ve ürün spesifikasyonları ile ilgili enformasyonlar bilgi temelinin ana öğeleridir. Elde edilen bu bilgi ile firma ve Birleşik Devletler Gıda ve İlaç Kurumu (FDA) olayların kullanım uygunluğuna etkilerinin potansiyeline karar verebilirler.

ICH Q9 Kalite Risk Yönetimi kılavuzu, bilimsel bilgilere dayalı olarak kalite riskinin değerlendirilmesini ve nihai olarak hastanın korunmasını amaçlamaktatır. Bu kılavuz güncel İyi İmalat Uygulamaları (cGMP)'ye ek 20 olarak girmiş olup, kalite risk analizi firmalar için yasal zorunluluk haline gelmiştir.

Kalite riski yönetimi prosesinin teşebbüs, resmiyet ve belgelendirme seviyesi risk düzeyi ile orantılı olmalıdır. Bir ürünün risk potansiyeli, karşılıklı geliştirilen risk sınıflandırma sistemi ile değerlendirilir. Birleşik Devletler Gıda ve İlaç Kurumu (FDA) ile risk azaltma stratejileri paylaşıldığında, üretici ürününü daha düşük bir risk sınıfına girecek şekilde tekrardan sınıflandırabilir. Bu durum bilimsel ve risk bazlı yaklaşımların İyi İmalat Uygulamaları (GMP)'ye ana yararlarından biridir.

Uluslararası İlaç Sektöründe Kalite Yönetim Sistemlerinin Tarihçesi

Yıl	Olay	Amaç
1906	Saf Gıda ve İlaç Yasası	Hatalı bildirimi önlemek için
1930	Birleşik Devletler Gıda ve İlaç Kurumu (FDA)'ın bugünkü ismini alması	Sadece düzenleyici bir kurum - araştırma fonksiyonu bulunmamaktadır.
1938	Federal Gıda, İlaç ve Kozmetik Yasası	Pazara verilmeden önce güvenlinirliğin kanıtlanması gerekliliği
1949	Birleşik Devletler Gıda ve İlaç Kurumu (FDA)'ın "Endüstri Kılavuzu"nun ilk kez yayınlanması	Gıdalarda bulunan toksik kimyasalların değerlendirilmesi
1962	Kefauver - Harris İlaç Düzenlemeleri	Pazara verilmeden önce istenen sonucu verdiğinin ve güvenilirliğinin kanıtlanması gerekliliği
1987	Reçeteli İlaç Pazarlama Yasası	Tüketiciler tarafından satın alınan ilaçların güvenli ve etkili olduğunun veya sahte, uygun olmayan, hatalı ambalajlanmış, eksik dozda veya son kullanma tarihi geçmemiş olmadığının güvence altına alınması
2004	21. yy. için Farmasötik cGMP - Risk bazlı yaklaşım	Geliştirme ve üretim faaliyetlerinde risk bazlı yaklaşımın vurgulanması
2004	PAT (Proses Anlama Teknikleri) - İnovatif İlaç Geliştirme, Üretim ve Kalite Güvence için İskelet Yapı	İlaç geliştirme ve üretim proseslerinin çok iyi anlaşılmasını sağlamak, Veri toplama ve çok değişkenli analiz en önemli araçlarıdır.
2005	ICH Harmonize Kılavuz : İlaç Geliştirme, Q8	Dizayn ile kalite ve dizayn alanının anlaşılmasını geliştirir - etkileşimleri tanımlamak ve çok boyutta çalışmak için deneylerin dizayn edilmesini vurgular.
2005	ICH Harmonize Kılavuz : Kalite Risk Yönetimi, Q9	Ürün yaşam döngüsünün her aşamasında kalite risk yönetimi araçlarının kullanılmasını destekler.
2007	ICH Harmonize Kılavuz : İlaç Kalite Sistemi, Q10	Bilimsel ve risk bazlı düzenleyici yaklaşımları geliştirir.

Türkiye'de İlaç Sektörü

Sağlık, bireyler ve ülkeler icin güvence altına alınması gereken en büyük değerdir. İlaç Sanayi yarattığı yüksek katma değer ve insan sağlığı gibi stratejik bir konu ile ilgili olmasından ötürü, dünya genelinde önemi ve popülerliği yüksek sanayi kollarından biridir.

Türkiye'de ilaç sektörünün gelişimi Cumhuriyet öncesinde başlamıştır. İlk eczane 1757 yılında İstanbul'da açılmıştır. İlk ilaç fabrikası 1900 yılında kurulmuştur. Cumhuriyet döneminde, 26 Mayıs 1928 tarihli 898 sayılı Resmi Gazete'de yayımlanmış olan 1262 sayılı "İspenciyari ve Tıbbi Mustahzarlar Kanunu" halen yürürlükte bulunan ve ilaç sektörünün temel düzenlemesi olan kanundur. 1954 yılında cıkarılan Yabancı Sermayeyi Teşvik Kanunu ile ilaç sektöründeki yabancı yatırımların da Türkiye'ye gelmesi mümkün olmuştur.

Türkiye İlaç Sektörü'nde yaklaşık 300 firma faaliyet göstermektedir. Bunlardan 53'ünün üretim tesisi mevcuttur. 42 adet yabancı sermayeli firmanın 14'ü üretimlerini kendi tesislerinde yapmaktadır. Türkiye İlaç Sanayi Derneği'ne bağlı 28 üye bulunmaktadır.

İlaç sektöründe coğrafi dağılım incelenecek olursa, alt yapının daha uygun oluşu, ambalaj malzemeleri ve teknik personelin teminindeki kolaylıklar, ulaşım ve iletişim imkanları, sağlık kuruluşlarının Marmara Bölgesi'nde yoğunlaşması gibi faktörler sanayinin büyük bir bölümünün Istanbul, Kocaeli ve Tekirdağ illerinde yerleşmesine yol açmıştır.

İlaç endüstrisi, 1984 yılında İyi İmalat Uygulamaları (GMP) Yönetmeliği'nin yürürlüğe girmesinden günümüze kadar sürdürdüğü yatırımlarla AB ülkeleriyle kıyaslanabilir bir teknolojik düzeye ulaşmıştır.

TÜRKİYE İLAÇ SEKTÖRÜNDE SWOT ANALİZİ

S: Strengths (Güçlü Yönler)

W: Weaknesses (Zayıf Yönler)

O: Opportunities (Fırsatlar)

T: Threats (Tehditler)

Güçlü Yönler:

- 2010 yılı verilerine göre, Türkiye'nin Avrupa'nın altıncı, dünyanın da ondördüncü büyük ilaç pazarı olması
- Katma değeri yüksek eşdeğer ilaçlar için dünya standartlarında ilaç geliştirme yeteneği
- Ar-Ge ve gelişmiş insan kaynaklarıyla değer yaratabilme potansiyeli
- Klasik üretimde iç ihtiyacı karşılayacak donanım ve kapasiteye sahip olunması
- Klasik ilaç üretimi teknolojisine sahip, temel ilaçların tümünün üretilebilir olması
- Kalifiye insan gücüne sahip olunması
- Genel olarak dünya kalite standartlarına uyumlu ürün üretilmesi

Zayıf Yönler:

- Kapasitenin tam kullanılmaması
- İstikrarlı ve sürdürülebilir bir ilaç politikasının olmaması
- Bilim insanı ihtiyacı
- Türkiye'de Ar-Ge harcamalarının GSYH'dan aldığı payın düşük olması
- Yeni molekül ve teknoloji geliştirmede teşviklerin yetersiz oluşu
- Yüksek teknoloji ve buna ait bilgi birikiminin yeterli düzeyde ve organize olmaması
- Yeni teknoloji ürünlerinde rekabet gücünün olmaması
- Küreselleşme sonucu çok uluslu firmalarla iç pazarda rekabette güçlük
- Aşırı devlet müdahalesi
- Yatırımların yeterli düzeyde yapılamaması

Fırsatlar:

- Bağımsız Devlet Topluluğu (BDT), Ortadoğu ve Kuzey Afrika gibi yakın coğrafyalardaki yarı düzenlenmiş pazarlarda var olan portföy ile artan ihracat girişimi
- Hükümetin, önde gelen gelişmiş ülkelerle rekabet edebilecek iddialı bir Ar-Ge hedefi koyması
- Türk ilaç endüstrisinin yeni formülasyon ve proses geliştirme ile düşük maliyetli üretim yapan rakiplerinden farklılaşabilme fırsatı
- Artan ve yaşlanan nüfus, sağlık hizmetlerine ulaşımın artması ile pazarın büyüme eğiliminin yüksek oluşu
- Ülkede üretilmeyen bazı ilaç formlarının üretimi için gerekli yatırım maliyetinin yüksek olmayışı
- Ülkede faaliyet gösteren firmaların know how, teknoloji transferi ve yatırım potansiyeli

Tehditler:

- Üretimde global rekabet gücünün artması (örn: artırılmış kapasite kullanımı, daha düşük girdi maliyetleri)
- Şu an yürürlükte olan Ar-Ge yasasındaki kısıtlamalar
- Çok uluslu şirketlerin Türkiye'deki üretim yatırımlarını belirsiz politikalar yüzünden ertelemek istemesi
- AB uyum sürecinde ek patent koruma süresi ve veri sınırlandırması gibi konularda yerli sanayii aleyhine olabilecek gelişmeler
- Küreselleşmenin sonucu çok uluslu firmaların Pazar paylarının artması ve çok uluslu eşdeğer firmaların iç pazara girmesi
- İlaç fiyatlandırma ve uygulamalarındaki istikrarsızlık

TÜRKİYE İLAÇ ENDÜSTRİSİNDE

Hedefler:

- Tedavi ve koruyucu amaçlı rekombinant moleküllerin geliştirilmesi ve üretimi
- İlaçların kontrollü salım şekilleri ve taşıyıcı sistemler ile hedeflendirilme teknolojilerinin geliştirilmesi
- Tanı ve tedavi amaçlı kit ve tıbbi gereç (medical device) geliştirilmesi

Odaklanılması Gereken Teknolojiler:

- Yapısal genobilim, işlevsel genobilim, proteomiks ve metabolomiks (embriyo transferi) gibi yüksek ölçekli platform teknolojileri
- Rekombinant DNA teknolojileri
- Hücre tedavisi ve kök hücre teknolojileri
- Terapötik üretim teknolojileri ve kontrollü salım sistemleri
- Biyoenformatik

İLAÇ ENDÜSTRİSİNDE ÜRETİM TEKNOLOJİSİ ve YÖNTEMLERİ

İlaç Hammaddesi Üretim Yöntemleri:

Üretim teknolojisi bakımından kimya sanayine benzer bir görünüm arz eden ilaç hammaddesi bugün 4 metodla üretilmektedir. Bu metodlar şunlardır:

1. Fermantasyon
2. Yarı sentez
3. Sentez
4. Bitkisel ve hayvansal kökenli olup ekstraksiyon ve distilasyonla üretilen ürünler

1. Fermantasyon

Türkiye'de 1971'den başlayarak fermantasyon yoluyla tetrasiklin, oksitetrasiklin ve türevlerinin üretimi gerçekleşti. Daha sonra ampisilin ve amoksisilin üretimine geçildi. Günümüzde ise başlıca ağrı kesiciler, antibiyotikler, mide kalp ve damar hastalıklarında kullanılan etken maddeler, kodein morfin gibi afyondan üretilen maddelerden oluşan ilaçların etken maddesi yurtiçi kullanım ve ihracat amacıyla üretiliyor. Fermantasyonla üretilen ürünler:

- Antibiotikler
- Steroid hormonlar
- Vitaminler
- Biyolojik ürünler

2. Yarı sentez

Temel girdisi penicillin olan antibiotiklerin üretim metodudur. Bu ürünler aynı ünitede entegre ve hatta reaktörlerde yapılacak bazı ilavelerle olarak üretilir. Yarı sentezle üretim yapan ünitenin esnekliği mevcuttur. Ürün demode olduğu zaman makine ve teçhizatta yapılacak bazı değişikliklerle aynı metodla üretilen bir diğer ürünü üretmek mümkündür.

3. Sentez

Sentez için gerekli olan temel maddeler anorganik kimya veya petrokimya ürünleridir. Sentezlerde kullanılan ana maddelerin sayısı oldukça yüksektir. Üretim teknolojisi yönünden en karmaşık metod sentez metodudur. Bu üretim sistemi petrol ürünlerinden veya kömür katranından başlayan bir seri reaksiyonla gerçekleştirilir. Reaksiyonlar esnasında boyar maddeler, ara maddeler ve ilaç hammaddeleri üretilir.

Burada üretilen ara maddeler kimya ve ilaç sanayiinin temel maddeleridir. Ara maddelerden esterefikasyon, litrasyon, sülfonasyon gibi çeşitli reaksiyonlarla ilaç hammaddesi üretilir. Ayrıca üretim esnasında salisilik asit gibi bazı temel ilaç hammadeleri meydana gelir.

4. Bitkisel ve hayvansal kökenli olup ekstraksiyon ve distilasyonla üretilen ürünler

Türkiye ilaç hammaddesi üretebilecek büyük bir bitki ve hayvan potansiyeline sahiptir. Bitkilerden cinsine göre ekstraksiyon ve distilasyonla ilaç hammaddesi üretilebilir. Ekimi yapılırken bitki kültüre edilmeli, mahsul alınırken standardize edilmelidir. Böylece ürün içindeki aktif madde miktarı yükseltilir. Ayrıca mahsul devrelerini iyi ayarlayarak bir ünitede 4-5 çeşit ürün üretmek mümkündür

İLAÇ ÜRETİM SİSTEMLERİ

Hammadde ve yardımcı maddeler alınarak galenik preparat şekline dönüştürülür. İlaç üretim sürecinin üstün bir kalite kontrol mekanizması ile dikkatle izlenmesi gerekir.

TABLET

Etken madde ve çeşitli yardımcı maddelerden meydana gelen homojen toz karışımlarına özel bir makine yardımı ile basınç uygulanması sonucu elde edilir. Silindir, disk ya da mercimek şeklinde hazırlanan katı hazır ilaçlardır. Mide ya da bağırsak kanalında su alıp şişer ve dağılır.

Tablet Çeşitleri

- Basit Tablet
- Kaplı Tablet
- Efervesan Tablet
- Dilaltı Tableti
- Çiğneme Tableti
- Vajinal Tablet
- Çoklu Basılmış Tablet
- Şeker Kaplı Tablet

Tablet Yardımcı Maddeleri

Dolgu maddeleri: Tableti belli bir ağırlığa getirmek için kullanılır. Dolgu maddesi olarak en çok nişasta ve sakaroz kullanılır. Tabletlerin yaklaşık 2/3'ü dolgu maddeleridir.

Dağıtıcı maddeler: Tabletin mide ortamında parçalanıp dağılmasını sağlayan maddelerdir.

Bağlayıcı maddeler: Toz partiküllerinin birbirine bağlanarak onların granül oluşturmasını sağlar. Bağlayıcı madde olarak jelatin, nişasta müsilası, glikoz ve Arap zamkı kullanılmaktadır.

Kaydırıcı maddeler: Tablet basımı sırasında tabletlerin yapışmasını gidermek için kullanılır. Çoğunlukla kullanılan kaydırıcılardan biri magnezyum stearattır.

Glidantlar: Akış düzeltici veya yapışmayı önleyici maddelerdir. Akış özelliklerinin kötü olması tablet ağırlıklarının sapmasına ve sonuçta üretimin aksamasına neden olur.

Tatlandırıcılar: Özellikle efervesan ve çiğneme tabletleri için çok önemlidir. Yapay tatlandırıcılar, meyve aromaları kullanılır.

Islanmayı sağlayıcı maddeler: Etken maddenin sudaki çözünürlüğünün az olduğu durumlarda çözünme hızını artırmak için su ile temasını arttırıcı / ıslatıcı maddeler kullanmak gerekebilir.

Kaplama maddeleri: Polimerlerik yapıda, suda çözünür, koruyucu malzemelerdir ve genellikle bir renk maddesi içerirler. Tabletlerin renkli filmlerle kaplanması onların kolay tanımlanmalarına ve kolay yutulmalarına, tat maskelenmesi gibi amaçlara hizmet eder.

TABLET ÜRETİM AŞAMALARI

Karıştırma

- Tozları altüst ederek,
- Hava akımı ile,
- Sigma tipi karıştırıcılar ile

Öğütme

- Sürtünerek aşındıran öğütücüler
- Sürtünme ile toz eden öğütücüler
- Çarpma ve vurma ile toz eden öğütücüler

Granülasyon

***Yaş Granülasyon*:** Bağlayıcı özellikteki maddeler, toz karışımlarına katılarak toz parçacıkların kümeleşmesi sağlanır.

***Kuru Granülasyon*:** Bağlayıcı maddenin çözücüsünden etken maddenin etkilenmemesi ve etken maddenin stabilitesini güvence altına alabilmek için kuru granülasyon yöntemi tercih edilir.

Bu işlemlerin ardından tablet basımına geçilir. Haplara şekilleri pres makinada verilir. Bu pres makinesi 2-5 ton arasında değişen bir baskı uygular. Bu cihazda tozlara ezilerek şekil verilir. Bu press cihazı ile dakikada 5000 hap üretilebilir. Kalite testinde her 15 dakikada 5 adet hap dışarı atılır. Dışarı atılan hapların sertlikleri kontrol edilip doğrulanır. Bu mekanizma hapı 2-20 kPa arasında değişen güçle ezer.

Tablet Üretiminde Karşılaşılabilecek Sorunlar

- Yapışma
- Kapak atma
- Tablet ağırlıklarının homojen olmaması
- Kof tabletler

SIVI PREPARATLAR

İçindeki etken maddenin özelliğine göre iki gruba ayrılır:

- Dâhilen kullanılan ilaçlar: doğrudan insan vücuduna girecek şekilde uygulanır. İlacın içilmesi, enjekte edilmesi ve göze damlatılması gibi örnekler verilebilir.

- Haricen kullanılan ilaçlar: Vücuda dışarıdan uygulanan losyon, krem gibi ilaçlardır.

SIVI PREPARATLARIN ÜRETİMİ

- Ortam ve ekipmanın temizliği yapılır.
- Tartım kısmından gelen ham madde imalat alanına alınır.
- Üretim tankına çözücü konulur.

- Üretim tankına ilave edilecek ham madde gerekiyorsa ayrı bir yerde mikser karıştırıcılarda hazırlanır.
- Üretim tankının karıştırıcısı çalışırken ham maddeler sırasıyla tanka ilave edilir.
- Karışım üzerine katkı maddeleri eklenerek karıştırılır.
- Karışım prosedüre uygun olarak çözme, ısıtma, soğutma, karıştırma gibi işlemlerden geçer.
- Çözücü ile gerekli hacme tamamlanır.
- Karışım homojen hâle getirilir.
- Üretim sonrasında, hazırlanan ürün filtre edilir.
- Dolum aşamasında ürün, tanklardan ya havayla ya da bir pompa vasıtasıyla dolum makinesine basılır. Şişe dolumu yapılan çözelti kutulara konulur ve paketlenerek depoya gönderilir.

SIVI PREPARAT ÇEŞİTLERİ

- İki fazlı sistemler: Emülsiyon, Süspansiyon
- Ampul ve flakon
- Perfüzyon çözeltileri

Ampul ve Flakonlar

Ampuller; parenteral amaçla üretilen ilaç veya ilaç çözücü maddenin konulduğu farmasötik amaçlı cam, plastik, polimer maddeler veya kopolimer malzemelerden üretilmiş küçük ambalaj kaplarıdır.

- Parenteral ilaçlar tamamen temiz olarak üretilmiş ampullere steril odada steril şartlarda doldurulur
- Ampullerin ağzı alevle kapatılır.
- Otoklavda buhar ile sterilizasyon işlemi yapılır.

Flakon, ağzına enjektör iğnesinin batırılmasına elverişli bir kauçuk tıpa konulmuş ufak şişedir; tek doz veya multi doz ilaç içerir.

- Solüsyon hâlinde çabuk bozunan (stabil olmayan ilaçlar) bu kaplar içine katı halde konur.
- Enjekte edileceği zaman suda çözülür.

STERİLİZASYON

Fiziksel Yollarla Sterilizasyon

- Sıcakta Sterilizasyon
  - Nemli Sıcak Havayla Sterilizasyon
  - Kuru Sıcak Havayla Sterilizasyon
- Işınlarla Sterilizasyon (Gama, UV, X-Işını)
- Filtrasyonla Sterilizasyon

Kimyasal Yöntemlerle Sterilizasyon

- Gazla (Hidrojen peroksit, ozon, etilen oksit…) Sterilizasyon
- Antimikrobiyal Madde Çözeltisiyle Sterilizasyon