

ISSN 1300-8404

cilt 34 • sayı 3 • 2003

Hacettepe

Tıp Dergisi

Yeni bir steroid olmayan
antiinflamatuvar ilaç (SOAii)
grubu: koksibler

Diabetes mellitusun yeni tanı
kriterleri

Çocuklarda zehirlenmeler

Biyoteknoloji ve tıp

Klinikte önemli ilaç etkileşimleri

Astma farmakogenetiği

Shiga toksin üreten Escherichia
coli enfeksiyonları

Hacettepe
Üniversitesi
Tıp
Fakültesi



HACETTEPE TIP DERGİSİ 2003; 34(3)

Editör

İskender Sayek

Editör Yardımcısı

Macit Arıyürek

Yayın Kurulu

Murat Akova (2004)
M. Cemalettin Aksoy (2006)
Yakut Akyön Yılmaz (2005)
Oğuz Çataltepe (2006)
Reyhan Çeliker (2006)
Lütfi Çöplü (2005)
Çağatay Güler (2005)
Serdar Günalp (2006)
Alper Gürlek (2006)
Alper B. İskit (2006)
Rana Karabudak (2006)
Tezer Kutluk (2004)
Uğur Özçelik (2006)
Asuman Özkara (2004)
Levent Sennaroğlu (2006)
İlhan Tezcan (2006)

Yayına Hazırlık

Banış Taşbaş
Selin Çarkacı

Hacettepe Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanlığı
tarafından yayınlanmaktadır.

Yazışma Adresi

Hacettepe Tıp Dergisi
Hacettepe Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanlığı
06100 Ankara
Tel : (0.312) 324 3286
Fax : (0.312) 310 0580

Hazırlık ve Baskı

Alp Ofset Matbaacılık
Ltd. Şti. Ankara
Tel : (0.312) 230 0997
Fax : (0.312) 230 7629

ISSN: 1300-8404

İÇİNDEKİLER

- **Editör'den**131
İskender Sayek
- **Yeni bir steroid olmayan antiinflamatuvar ilaç
(SOAii) grubu: koksibler**132
Ayçe Atalay, Reyhan Çeliker
- **Diabetes mellitusun yeni tam kriterleri**137
Ayla Harmancı, Alper Gürlek
- **Çocuklarda zehirlenmeler**140
Fikriye Sankayalar

PANEL

- **Biyoteknoloji ve tıp**156
Asuman Özkara, Erhan Pişkin, Türkan Eldem, Tanıl Kocagöz

TEMEL TIPTAN KLİNİĞE

- **Klinikte önemli ilaç etkileşimleri**171
Meral Tuncer, Melih Ö. Babaoğlu
- **Astma farmakogenetiği**177
Cansın Saçkesen, Ömer Kalaycı
- **Shiga toksin üreten Escherichia coli enfeksiyonları**183
Alpaslan Alp, Banu Sancak
- **Çalışma Gruplarını Tanıyalım**192

Hacettepe Tıp Dergisi

Eczacıbaşı İlaç Pazarlama Şirketi tarafından desteklenmektedir.

Yazarlara açıklama

Hacettepe Tıp Dergisi, Hacettepe Tıp Fakültesi Dekanlığı tarafından yayınlanmakta ve tıbbın değişik disiplinlerinde çalışan hekimlere, klinik ve temel tıp bilimlerinde yeni gelişmeler, tartışmalı konular ve yeni tedavi yöntemleri gibi konularda güncel tıp bilgilerini sunmaktadır. Yılda dört sayı olarak yayınlanmakta, konusunda uzman kişilerden sadece davet yoluyla yazı kabul etmektedir. Dergiye gönderilen tüm yazılar Yayın Kurulu tarafından gözden geçirilecektir.

Yazışma adresi

Hacettepe Tıp Dergisi
Hacettepe Tıp Fakültesi Dekanlığı
06100 Hacettepe, Ankara
Tel : 312-324 3286
Fax : 312-310 0580

Yazının hazırlanması

Yazar, davet edildiği konudaki yazısını Hacettepe Tıp Dergisi'nin yayın kurallarına uygun şekilde, orjinal ve kopyası olmak üzere iki kopya halinde, A4 ebattaki kağıdın tek yüzüne, iki aralıklı olarak kaynaklar dahil olmak üzere 15 sayfayı aşmayacak şekilde hazırlamalıdır. Ayrıca yazılar kullanımında olan bir yazılım programı ile diskette gönderilmelidir. Yazılar yazarlarının görüşlerini yansıtır, Editör ve yayıncılar yayınlanan bilgilerden sorumlu değildirler. Her yazı bir kapak yazısı ile birlikte gönderilmeli, bu sayfa yazarın adı soyadı, ünvanı, çalıştığı kurum, adresi, telefon ve faks numaralarını içermelidir.

Kaynaklar

Kaynakların doğruluğundan yazar sorumludur. Kaynaklar metin içinde geçtiği sıraya göre sıralanmalı ve kısaltmaları Index Medicus'a göre hazırlanmalıdır. Kaynakların gösteriminde 'Uluslararası Tıp Dergileri Editörler Komitesi'nce hazırlanan 'Uniform requirements for manuscripts submitted to Biomedical Journals' başlığı ile The New England Journal of Medicine 1991; 324: 424-28'de yayınlanan kurallar

kullanılmalıdır. Yazar sayısı altıdan fazla ise üçüncü yazardan sonra 'et al.' sözcükleri kullanılmalıdır.

Örnekler

Dergi

Duggan BD, Felix JC, Muderspach LI, et al. Microsatellite instability in sporadic endometrial carcinoma. J Natl Cancer Inst 1994; 86:1216-21.

Kitap

Colson JH, Armour WJ. Sport injuries and their treatment. 2nd ed. London, S. Paul, 1986.

Kitap Bölümü

Morrow CS, Cowan KH. Mechanisms of antineoplastic drug resistance. In: Cancer, Principles and Practise of Oncology. DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, (eds). Philadelphia, JB Lippincott 1993:340-48.

Tablo, şekil ve resimler

Metin içinde geçtikleri sıraya göre arabik rakamlarla numaralandırılmalıdır. Her tablo ayrı bir sayfaya hazırlanmalı, başlığı olmalı ve tek başına bir anlam taşımamalıdır. Şekiller için, beyaz kağıda Lazer yazıcı kalitesinde çıktılar ya da çini mürekkebi çizimleri gönderilmeli, el yazısı ya da daktilo kullanılmamalıdır. Resimler baskıya uygun kalitede olmalıdır. Resim ve şekil arka sayfalarında, yazar adı, şekil numarası ve üst pozisyonu resime zarar vermeyecek şekilde hazırlanmalıdır. Şekil ve resim alt yazıları ayrı bir sayfaya yazılmalıdır.

İzin alınması

Yazılarda kullanılan şekil ve resimler için izin alınması yazarın sorumluluğundadır. Varsa, gönderilen yazılar izin yazıları ile birlikte gönderilmelidir. Alıntı şekiller '..... ve arkadaşlarından (Ref. No) izinle basılmıştır' cümlesi ile beraber kullanılacaktır.

Merhaba,

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin öğretim üeleri tarafından hazırlanan ve sürekli tıp eğitimini devam ettirmek amacı ile farklı ve güncel konulara yer veren dergimizde, ilginizi çekebilecek bir çok yazı bulacağınızı umuyoruz.

Yeni bir steroid olmayan antiinflamatuvar ilaç grubu olan koksibleri ele alan yazıyı diabetes mellitusun yeni tanı kriterleri isimli yazı takip etmektedir. Güncel bilgiler içeren her iki yazı da bu konudaki bilgilerinize katkıda bulunacaktır.

Kazalar içinde önemli yer tutan çocuklarda zehirlenmelerin ele alındığı yazıda çocukluk çağında sık görülen zehirlenme nedenleri ve tedaviye yaklaşım konusunda yararlı bilgiler bulacağınızı umuyoruz.

Konularında uzman kişilerce ele alınan panel yazılarına dergimizde imkan buldukça yer vermeye çalışmaktayız. Bu sayımızda "Biyoteknoloji ve tıp" ile ilgili panel yazısında biyoteknoloji hakkında kapsamlı bilgiler yer almaktadır.

Temel tıptan kliniğe bölümünde "Klinikte önemli ilaç etkileşimleri" isimli yazıyı "Astma farmakogenetiği" ve "Shiga toksin üreten Escherichia coli enfeksiyonları" yazıları yer almaktadır.

Çalışma gruplarını tanyalım bölümünde ise kistik fibrozis multidisipliner çalışma grubu tanıtılmaktadır.

Bir sonraki sayıda görüşmek dileğiyle.

Sevgi ve Dostlukla,



Prof. Dr. İskender Sayek
Dekan

Yeni bir steroid olmayan antiinflamatuvar ilaç (SOAİİ) grubu: koksibler

Dr. Ayçe Atalay¹, Dr. Reyhan Çeliker²

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi¹, Profesörü²,

Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar (SOAİİ) en sık kullanılan ilaç gruplarından birisidir. Analjezik etkileri nedeni ile farklı nedenlerden kaynaklanan ağrıların semptomatik tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadırlar. SOAİİ'nin farklı etki mekanizmaları bulunmaktadır ancak siklooksijenaz (COX-cyclooxygenase) enziminin inhibe edilmesi sonucu prostanooid sentezinin engellenmesi temel etki mekanizmalarıdır. SOAİİ'nin klinik etkileri arasında antiinflamatuvar, analjezik, antipiretik etkileri yer alırken mide mukozası, hasarlanmış böbrek üzerinde nefrotoksisite, doğumun gecikmesi ve trombosit agregasyonunun engellenmesi de önemli yan etkiler arasındadır (1).

Prostaglandinler en yaygın otakoidlerdendir. Pek çok dokuda yaygın olarak bulunurlar ve pratik olarak her biyolojik fonksiyon üzerinde geniş yelpazede incelenen farklı etkileri bulunmaktadır (1). Prostaglandin sentezinde kilit enzim prostaglandin endoperoksidaz sentetaz veya siklooksijenazdır ve bu enzimin 2 katalitik bölgesi bulunmaktadır. Birinci bölge araşidonik asidi endoperoksit PGG₂'ye çevirir. İkinci ise PGG₂'yi başka bir endoperoksit olan PGH₂'ye çevirir. PGH₂ ise spesifik izomerazlar tarafından prostaglandin, prostasiklin ve tromboksan A₂ sentezinde rol alır.

Prostanooidler (Prostaglandinler-PG) hedef hücreleri hücre zarında bulunan reseptörler yolu ile etkileyerek farklı fizyolojik ve patolojik olayları koordine ederler (2). Prostanooidler arasında PGD₂, PGE₂, PGF₂, PGF₂α, PGI₂ (prostasiklin) ve TXA₂ gibi tromboksanlar (TX) bulunmaktadır. Prostanooidler lokal olarak (otokrin veya parakrin) etki göstermektedir.

COX enziminin 2 farklı izoformu bulunmaktadır. COX-1 enzimi konstitüsyonel olarak sentezlenmektedir ve midede koruyucu olarak görev

yapmaktadır; COX-2 enziminin sentezi ise doku hasarı ile indüklenmekte ve inflamasyonda kilit rol oynamaktadır (3). Trombositlerde sadece COX-1 izoformu bulunmaktadır ve mide mukozasında da koruyucu prostanooidlerin sentezini sağlayan COX-1 ağırlıklı olarak sentezlenmektedir. SOAİİ'nin mide üzerindeki yan etkilerinden koruyucu prostanooidlerin sentezinin inhibisyonu sorumlu tutulmaktadır (3). Bu noktadan hareketle SOAİİ'nin bağlı gelişen gastrointestinal yan etkileri önlemek amacı ile COX-2'yi etkileyerek inflamasyonu azaltacak ancak COX-1'i etkilemeyerek yan etki profili daha düşük olan ilaçlar gündeme gelmiştir. COX-2 enzimini spesifik olarak engelleyen bu grup ilaca KOKSİB grubu ismi verilmiştir ve bu grubun içerisinde alfabetik sıra ile etorikoksib, lumirakoksib, rofekoksib, selekoksib ve valdekoksib bulunmaktadır. Bu ilaç grubu üzerindeki çalışmalar hızla devam etmekte ve her geçen gün yeni ürünler gündeme gelmektedir.

Koksib grubu ile ilgili araştırmalar

Bu ilaçların etkinliğinin ve güvenilirliğini araştırılması amacı ile 39.000'i aşkın osteoartrit ve romatoid artritli hasta üzerinde geniş ölçekli çalışmalar yürütülmüştür ve bu çalışmaların sonucunda rofekoksib ve selekoksibi terapötik dozlarında kullanan hastalarda selektif olmayan SOAİİ (Naproksen, ibuprofen veya diklofenak) kullanan hastalara göre daha az oranda gastrointestinal yan etki geliştiği bildirilmiştir (4).

Saag ve ark. tarafından rofekoksibin etkinliği ve güvenilirliğini saptamak amacı ile diz ve kalça osteoartritli hastalar üzerinde 2 ayrı çalışmada yürütülmüştür. 736 hastanın katıldığı çalışmada günde tek doz 12.5 mg ve 25 mg rofekoksib günde 3 kez uygulanan 800 mg ibuprofen ile

karşılaştırılmıştır. 639 hastanın katıldığı çalışmanın diğer kolunda ise günde tek doz uygulanan 12.5 mg ve 25 mg rofekoksib günde 3 kez uygulanan 50 mg diklofenak ile karşılaştırılmıştır. Bu çalışmalarda rofekoksibin diğer SOAİİ kadar etkin olduğu ve iyi tolere edildiği sonucuna varılmıştır (5).

Spesifik olmayan SOAİİ'lerin kullanımı sonucu gastrointestinal kanama riski yaklaşık 6 kat artış göstermektedir (6). Koksib kullanımı ile ciddi gastrointestinal olaylarda anlamlı ölçüde azalma olduğu farklı çalışmalar sonucu gösterilmiştir (6,7). Bombardier ve ark. 8076 romatoid artritli hastada 50 mg rofekoksib ve günde 2 kez uygulanan 500 mg naproksenin etkinliğini karşılaştırmışlardır (8). Çalışmaya 50 yaş üzeri hastalar veya uzun dönem glukortikoid kullanan 40 yaş üzeri hastalar dahil edilmiştir. Bu çalışmada primer bitiş noktası üst gastrointestinal olaylar (perforasyon veya obstrüksiyon, kanama veya ülser oluşumu) olarak belirlenmiştir. Çalışmanın sonucunda rofekoksib ve naproksen romatoid artrite karşı eşit ölçüde etkin bulunmuştur. Gastrointestinal yan etkiler açısından hastalar karşılaştırıldığında ise rofekoksib kullanan 100 hastada 2.1 olay saptanırken naproksende 100 hastada 4.5 olay görülmüştür. Yazarlar selektif olmayan SOAİİ grubundan olan naproksene göre selektif bir COX-2 inhibitörü olan rofekoksibin belirgin olarak daha az üst gastrointestinal sistem yan etkisi olduğunu bildirmişlerdir.

Silverstein ve ark. ise yine COX-2 spesifik inhibitörü olan selekoksibin etkinliğini ve gastrointestinal yan etkilerini belirlemek amacı ile geniş ölçekli bir çalışma yürütmüşlerdir (9). Bu çalışmaya 18 yaş üzerinde osteoartrit veya romatoid artrit tanısı almış olan toplam 8059 hasta katılmıştır. Hastalar randomize edilerek üç gruba ayrılmışlardır. Bir grup günde 2 kez 400 mg selekoksib kullanırken, ikinci grup günde 3 kez 800 mg ibuprofen ve üçüncü grup günde 2 kez 75 mg diklofenak almıştır. Bu çalışmada selekoksib dozu klinik olarak önerilen dozun üzerinde kullanılmıştır. Seleksoksib ve diğer SOAİİ ülser komplikasyonları açısından kıyaslandığında selekoksib için oran %0.76 iken diğer SOAİİ için % 1.45 ve semptomatik ülserler gözönüne alındığında selekoksib için oran % 2.08 iken diğer SOAİİ için % 3.54 olarak saptanmıştır. Araştırmacılar selekoksibin klinik olarak önerilen dozundan daha yüksek dozlarda bile semptomatik ülser ve ülser komplikasyonları insidansının diğer SOAİİ'lere göre daha düşük olduğunu vurgulamışlardır.

ACR (American College of Rheumatology) 2000 yılında osteoartrit tedavisine yönelik olarak önerilen

medikal tedavileri bir rehber olarak yayınlamıştır (10). Bu rehberde oral olarak uygulanan tedavilerde asetaminofenden sonra koksibler ikinci sırada yer almıştır. Ayrıca bu rehber yüksek riskli hastalar (65 yaş üzeri, ek medikal problem varlığı, oral glukokortikoid kullanımı, peptik ülser öyküsü, üst gastrointestinal kanama öyküsü ve antikoagülan kullanımı) için koksiblerin (rofekoksib ve selekoksib) avantajlı bir güvenlik profili çizdiğini belirtmiştir.

Koksiblerin farmakoekonomisi

Diğer SOAİİ'lara göre rofekoksib ve selekoksib ülser komplikasyonlarını % 50'lere varan oranlarda azaltmakta ve kronik artrit ağrısını etkin olarak kontrol etmektedir (8,9). Doz başına daha pahalı olmakla beraber gastrointestinal olayların medikal ve cerrahi tedavisi için gerekli kaynaklar gözönüne alındığında koksiblerin daha avantajlı olduğu gösterilmiştir (11). Ancak maliyetlerinin yüksek olması nedeni ile ortalama risklere sahip bir hastada maliyeti düşürmediği ancak ülser kanaması öyküsü olan hastada maliyeti önemli ölçüde düşürdüğü öne sürülmektedir (12). Selektif olmayan SOAİİ'lerin göreceli olarak ucuz olması nedeni ile gastrointestinal olaylara bağlı maliyetteki düşüşlerin gerçek koşullar altında geçerli olmadığını savunan çalışmalar da bulunmaktadır (13).

Koksiblerin tolerabilitesi

452 hasta üzerinde gerçekleştirilen bir çalışmada selektif olmayan SOAİİ'lara göre koksiblerin bırakılma oranının daha düşük olduğu; bu nedenle koksib grubunun daha iyi tolere edildiği gözlenmiştir (14).

Koksibler ve böbrek

Böbrek fonksiyonları açısından düşünüldüğünde hem COX-1 hem de COX-2 enzimleri böbrekte konstitüsyonel olarak bulunmaktadır. COX-1 glomerulus ve afferent arteriolde bulunurken COX-2 podositlerde, Henle kulbunun kalın asendan kolunda, makula densa ve afferent arteriolde yer alır. Sağlıklı bireylerde prostaglandinlerin normal böbrek fonksiyonu üzerinde önemli bir etkisi bulunmazken bazı klinik durumlarda örneğin hacim azalması durumunda vazodilatör etkileri nedeni ile renal perfüzyonu koruyucu oldukları durumlarda prostaglandinler önemli hale gelebilir (15). Vücuttan tuz kaybı olan durumlarda COX-2 ekspresyonunun artması sonucu COX-2'nin toplam prostaglandin havuzuna daha fazla katkıda bulunarak tuz dengesini koruması önemli hale gelebilir; böyle durumlarda

normal fizyolojik şartların ötesinde COX-2 inhibisyonunun böbrek fonksiyonlarını etkilemesi söz konusudur (16). Bazı hastalarda SOAİİ'nin böbrek fonksiyonlarında ani azalmalara neden olabileceği bilinmektedir. Özellikle çoklu risk faktörü olan hastalarda akut böbrek yetmezliği riski yüksektir ve genellikle bu hastalar geniş ölçekli çalışmaların dışında tutulmaktadır (17).

Selektif olmayan SOAİİ'nin ve koksiblerin böbrek üzerindeki etkileri Henle kulbunun çıkan kolunda PGE₂ sentezini inhibe etmelerine bağlıdır. SOAİİ'nin en sık bildirilen yan etkileri böbrek kan akımında, glomerular filtrasyon hızında, sodyum ve potasyum atılımında azalma ve bu etkilere bağlı olarak görülebilen su tutulumu, ödem, hipertansiyon ve hiperkalemidir. İnsanlarda su ve tuz tutuluma bağlı olarak gelişen ödem SOAİİ'nin en sık görülen yan etkisidir ve hastaların yaklaşık %2-5'inde görülebilir (17). SOAİİ veya koksib alan hastaların % 1-3'ünde kan basıncında artış görülebilir (15). Bu açıdan özellikle yaşlı hastalarda, konjestif kalp hastalığı olanlarda, karaciğer, böbrek hastalığı olanlarda ve hipertansiyonu olan bireylerde özellikle dikkatli olunmalıdır. Serum kreatinin değeri 2 mg/dl üzerinde olan hastaların COX-2 kullanımı sırasında böbrek fonksiyonları açısından izlenmesi uygun olacaktır (17).

Koksibler ve kardiyovasküler sistem

Mukherjee ve ark. koksib kullanımına bağlı olarak özellikle miyokard enfarktüsü olmak üzere kardiyovasküler olaylarda artış olabileceğini öne sürmüşlerdir (18). Vasküler homeostazda 2 ana prostanoide yer almaktadır: TXA₂ ve PGI₂. TXA₂ sadece COX-1 içeren trombositlerden sentezlenmektedir. TXA₂ trombosit agregasyonunu artırır, vazokonstriksiyona neden olur ve güçlü bir trombosit aktivatördür; prostasiklin ise vasküler endotelial hücrelerde sentezlenir, güçlü bir vazodilatördür ve trombosit inhibitörüdür (19). Damar yatağında prostasiklin oluşumundan sorumlu temel enzim ise COX-2'dir. Selektif olmayan SOAİİ COX-1 enzimi ile oluşan TXA₂'yi ve COX-2 enzimi ile oluşan PGI₂'yi benzer ölçüde etkiler. Koksiblere bağlı olarak prostasiklinin faydalı etkileri azalırken TXA₂'ye bağlı trombotik etkiler belirgin hale gelerek tromboza karşı bir eğilim oluşabilir (15). Bu nedenle yüksek riskli hastalarda kardiyoprotektif amaçla koksib yanısıra aspirin kullanımı da uygun bir seçenektir (2). Aspirin ve koksiblerin ilaç etkileşimlerini saptamayı amaçlayan bir çalışmada Greenberg ve ark. 24 sağlıklı birey üzerinde randomize, çift-kör ve kontrollü olarak rofekoksib kullanan hastalarda aspirinin etkisinin

azalıp azalmayacağını araştırmışlardır. Bu çalışmada rofekoksibin düşük doz aspirinin antiplatelet etkisini azaltmadığı saptanmıştır (20).

42 aterosklerozlu ve cerrahi olarak revaskülarizasyona giden hastada aterosklerotik alanda COX izoformlarının ekspresyonu incelenmiştir. Aterosklerotik plak alanında COX-2 mRNA saptanırken yine COX-1'in de indüklendiği saptanmıştır (19). Selektif COX-2 inhibitörlerinin aterosklerozdaki inflamasyonu azaltarak antiaterojenik bir etki gösterebilecekleri öne sürülmüştür.

COX-2 inhibitörlerinin kardiyovasküler yan etkilerini incelemeyi amaçlayan bir çalışma başta VIGOR (Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research Study) ve CLASS (Celecoxib Longterm Arthritis Safety Study) olmak üzere toplam 4 çalışmayı irdelemiştir (18). VIGOR çalışmasında rofekoksib kullanımında naproksene göre trombotik kardiyovasküler olay (miyokardiyal enfarktüs, instabil anjina, kardiyak trombus, kardiyak arrest, ani veya açıklanamayan ölüm, iskemik inme ve geçici iskemik atak) gelişme relatif riski 2.38 olarak saptanmıştır. CLASS çalışmasında ise selekoksib ve diğer SOAİİ'ler arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. COX-2 kullanan hastalarda (hem VIGOR hem de CLASS çalışmasında) yıllık miyokardiyal enfarktüs geçirme riski plaseboya göre anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur. Mukherjee ve ark. bu bilgilere dayanarak COX-2 inhibitörlerine bağlı kardiyovasküler olaylar açısından dikkatli olunması gerektiğini öne sürmüşlerdir. Koksiblerin antiplatelet aktivitelerinin bulunmaması nedeni ile kardiyovasküler profilaksi amacı ile kullanımları uygun değildir ve miyokardiyal enfarktüs riski taşıyan hastalarda aspirinin profilaktik kullanımı gereklidir (15).

Koksiblerin artrit dışı kullanımı

Koksiblerin artrit dışında özellikle majör cerrahi sonrası kullanımı ile opioid kullanımının azaltılması araştırılmaktadır. Bu amaca yönelik olarak spinal stabilizasyon uygulanan hastalara preoperatif olarak verilen selekoksib veya rofekoksibin hasta kontrollü analjezi (Patient-controlled analgesia PCA) üzerine etkisi çalışılmıştır. Hastaların hepsine PCA morfin verilmiş ancak hastalar 3 gruba ayrılarak bir gruba 200 mg selekoksib, bir gruba 50 mg rofekoksib ve diğer gruba da plasebo verilmiştir. Her iki ilaç da ilk 4 saat içerisinde benzer analjezik etkinlik göstermekle beraber rofekoksibin 24 saate kadar uzanan bir etkisi olduğu saptanmıştır (21).

Reuben ve ark. tarafından rofekoksibin analjezik etkisi artroskopik diz cerrahisi sonrası incelenmiştir (22). Bu amaçla artroskopik menisektomi geçiren toplam 60 hasta 3 gruba randomize edilmiştir. Bir gruba cerrahi öncesi, bir gruba cerrahi sonrası rofekoksib verilmiştir ve üçüncü grup ise placebo almıştır. Cerrahi öncesi alınan 50 mg rofekoksibin uzun süreli postoperatif analjezi sağladığı, opioid kullanımını azalttığı ve ağrı skorlarını düşürdüğü belirlenmiştir.

Koksiblerin etkilerinin araştırıldığı başka bir alan ise ağız cerrahi sonrası oluşan ağrıdır. Bu amaçla ağız cerrahisi geçiren toplam 151 hasta placebo, 50 mg rofekoksib ve 400 mg ibuprofen olarak 3 ayrı gruba ayrılmıştır. Rofekoksib plasebodan belirgin olarak yüksek analjezik etki gösterirken ibuprofene benzer analjezik etki göstermiş ancak etkisi daha uzun sürmüştür (23).

SOAİ ve koksiblerin farklı hastalıklardaki muhtemel etkileri de araştırılmaktadır. Gelişmiş ülkelerde oldukça sık görülen kolon kanseri ile ilgili araştırmalar epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen SOAİ kullanımı ve kolon kanseri arasında gözlenen negatif korelasyon ile başlamıştır. Epiteyal hücreler üzerinde COX-2 ekspresyonu ekstraselüler matriske artmış adhezyon ve apoptozise direnç ile ilişkili olduğundan bu ilişki selektif COX-2 inhibitasyonu ile engellenebilir (3). COX'nin tümör büyümesi ve ilerlemesi ile bağlantısı olabilir. Ayrıca kanser tedavisinde koksiblerin opioid kullanımını azaltıcı etkileri nedeni ile palyatif amaçlı olarak onkologlar tarafından kullanımları yaygınlaşmaktadır (24).

Alzheimer hastalığının patogenezinde de beyin karşılaştığı stres sonucu nöronlarda COX-2'nin indüklendiği ve apoptotik hücre ölümünün arttığı öne sürülmektedir (3). Alzheimer hastalığının progresyonu üzerine koksiblerin etkileri konusunda klinik araştırmalar sürmektedir.

KAYNAKLAR

- 1- Vane JR, Botting R, Emery P. Formation of prostaglandins and inhibition of prostaglandin synthesis. In: Clinician's manual on COX-2 inhibition and arthritis. London, Science Press 1999;3-19.
- 2- Fitzgerald GA. Cardiovascular pharmacology of nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs and coxibs: clinical considerations. Am J Cardiol 2002;89:26D-32D.
- 3- Santana-Sabagun E, Weisman MH. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. In: Ruddy S, Harris ED, Sledge CB (eds). Philadelphia, WB Saunders Company 2001:799-822.
- 4- Scheiman JM. Outcome studies of the gastrointestinal safety of cyclooxygenase-2 inhibitors. Cleve Clin J Med 2002;69: S140-6.
- 5- Saag K, Van der Heijde D, Fisher C, et al. Rofecoxib, a new cyclooxygenase 2 inhibitor, shows sustained efficacy, comparable with other nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Arch Fam Med 2000;9:1124-34.
- 6- Mac Donald TM, Morant SV, Goldstein JL et al. Channelling bias and the incidence of gastrointestinal haemorrhage in users of meloxicam, coxibs and older, nonspecific nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Gut 2003;52:1265-70.
- 7- Laine L, Connors LG, Reicin A, et al. Serious lower gastrointestinal clinical events with nonselective NSAID or coxib use. Gastroenterology 2003;124:288-92.
- 8- Bombardier C, Laine L, Reicin A, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. N Eng J Med 2000;343:1520-8.
- 9- Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. JAMA 2000;284: 1247-55.
- 10- Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee. Arthritis Rheum 2000;43:1905-15.
- 11- Cantor SB. Pharmacoeconomics of coxib therapy. J Pain Symptom Manage 2002;24:S28-S37.
- 12- Spiegel BM, Targownik L, Dulai GS, et al. The cost-effectiveness of cyclooxygenase-2 selective inhibitors in the management of chronic arthritis. Ann Intern Med 2003;138:795-806.
- 13- Laine L, Wogen J, Yu H. Gastrointestinal health care resource utilization with chronic use of COX-2 specific inhibitors versus traditional NSAIDs. Gastroenterology 2003;125:389-95.
- 14- Patino FG, Allison J, Olivieri J, et al. The effects of physician specialty and patient comorbidities on the use and discontinuation of coxibs. Arthritis Rheum 2003;49:293-99.
- 15- DeMaria AN, Weir MR. Coxibs-beyond the GI tract: renal and cardiovascular issues. J Pain Symptom Manage 2003;25S: S41-S49.

- 16- Brater DC, Harris C, Redfern JS, et al. Renal effects of COX-2 selective inhibitors. *Am J Nephrol* 2001;21:1-15.
- 17- Appel GB. COX-2 inhibitors and the kidney. *Clin Exp Rheumatol* 2001;19:S37-40.
- 18- Mukherjee D, Nissen SE, Topol EJ. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. *JAMA* 2001;286:954-9.
- 19- Belton O, Byrne D, Kearney D, et al. Cyclooxygenase 1 and 2 dependent prostacyclin formation in patients with atherosclerosis. *Circulation* 2000;102:840-5.
- 20- Greenberg HE, Gottesdiener K, Huntington M, et al. A new cyclooxygenase-2 inhibitor rofecoxib (Vioxx) did not alter the antiplatelet effects of low-dose aspirin in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2000;40:1509-15.
- 21- Reuben SS, Connely NR. Postoperative analgesic effects of celecoxib or rofecoxib after spinal fusion surgery. *Anesth Analg* 2000;91:1221-5.
- 22- Reuben SS, Bhopatkar S, Maciolek H, et al. The preemptive analgesic effect of rofecoxib after ambulatory arthroscopic knee surgery. *Anesth Analg* 2002;94:55-9.
- 23- Morrison BW, Christensen S, Yuan W, et al. Analgesic efficacy of the cyclooxygenase-2 specific inhibitor rofecoxib in post-dental surgery pain: a randomized controlled trial. *Clinical Therapeutics* 1999;21:943-53.
- 24- Lema MJ. Emerging options with coxib therapy. *Cleve Clin J Med* 2002;69:S176-84.

Diabetes mellitusun yeni tanı kriterleri

Dr. Ayla Harmancı¹, Dr. Alper Gürlek²

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi¹, Endokrinoloji Ünitesi Doçenti²

Diabetes mellitus insülin sekresyonu, insülin etkisi ya da her ikisinde birden defektler olması sonucu hipergliseminin ortaya çıktığı metabolik hastalık grubudur. Diabete bağlı kronik hiperglisemi özellikle gözler, böbrekler, sinirler, kalp ve vasküler sistemde fonksiyon kaybı ve yetmezliğe neden olur. Bu nedenle erken tanı ve tedavi çok önemlidir.

Diabetes mellitus için tanı kriterleri, daha önce National Diabetes Data Group (NDDG) ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'nin önerdiği kriterler gözden geçirilip modifiye edilerek her yıl ADA tarafından yayınlanmaktadır. 2003 yılında yayınlanan tanı kriterleri Tablo 1'de özetlenmiştir. Buna göre diabetes tanısı için üç yol vardır. Ancak hiçbirisi tek bir kez uygulandığında kesin tanı koydurmaz, mutlaka takip eden günlerde tekrarlanması gerekir. Örneğin spontan plazma glukozu ≥ 200 mg/dl bulunan kişiye kesin diabetes tanısı koyabilmek için sonraki günlerde;

- 1) Açlık Plazma Glukozu (APG) ≥ 126 mg/dl (7mmol/l) olması,
- 2) OGTT'nin 2. saatinde bakılan plazma glukozunun ≥ 200 mg/dl (11.1mmol/l) olması ya da
- 3) Rasgele bakılan bakılan plazma glukozunun ≥ 200 mg/dl (11.1mmol/l) olması ve beraberinde diabetes semptomlarının olması gereklidir.

Diabetin insidans ve prevalansını hesaplamak için yapılan saha çalışmalarında tanı kriteri olarak açlık plazma glukoz değerinin alınması önerilmektedir. Bu önerinin nedeni hem standardizasyonu sağlamak hem de çalışmanın yapılmasını kolaylaştırmaktır (OGTT, açlık plazma glukozunun ölçülmesiyle kıyaslandığında daha yüksek maliyete sahip ve nisbeten yapılması daha güç bir ölçüm olup katılımcıların daha çok zaman ayırmasını gerektirir). Ancak bu şekilde hesaplanan prevalans, APG ve OGTT'nin kombine kullanılmasıyla

hesaplanan prevalanstan biraz daha düşük bulunacaktır.

Diabet için tanı kriterleri yukardaki şekilde tanımlanmıştır. Bununla birlikte bu kriterlere uymayan ancak normal bireylere kıyaslandığında plazma glukoz değerleri yüksek bulunan bir ara grup vardır. Bu gruptakiler APG değerlerinin 110 mg/dl (6.1 mmol/l)'den fazla ancak 126 mg/dl (7mmol/l)'den az ya da OGTT'nin 2. saatinde bakılan plazma glukoz değerlerinin 140 mg/dl (7.8 mmol/l)'den fazla ancak 200 mg/dl (11.1mmol/l)'den az olduğu bireylerdir. Bunun sonucu olarak aşağıdaki tanımlamalar yapılmıştır:

- APG < 110 mg/dl (6.1 mmol/l) = **normal açlık glukozu**;
- APG ≥ 110 mg/dl (6.1 mmol/l) ve < 126 mg/dl (7mmol/l) = **IFG (Bozulmuş Açlık Glukozu)**
- APG ≥ 126 mg/dl (7mmol/l) = **Kesin olmayan diabetes tanısı** (tanı mutlaka yukarıda anlatıldığı şekilde doğrulanmalıdır.)

Bu tanımlamalar OGTT yapıldığında şu şekilde yapılmaktadır:

- OGTT 2. saat plazma glukoz değeri ≤ 140 mg/dl (7.8 mmol/l) = **normal glukoz tolerans**
- OGTT 2. saat plazma glukoz değeri > 140 mg/dl (7.8 mmol/l) ve < 200 mg/dl (11.1mmol/l) = **IGT (Bozulmuş Glukoz Toleransı)**
- OGTT 2. saat plazma glukoz değeri ≥ 200 mg/dl (11.1mmol/l) = **Kesin olmayan diabetes tanısı** (tanı mutlaka yukarıda anlatıldığı şekilde doğrulanmalıdır.)

KİMLERE DİABET AÇISINDAN TARAMA TESTLERİ YAPILMALIDIR ?

Toplumda henüz tanı konmamış pek çok tip 2 diabetli vardır. Yapılan epidemiyolojik çalışmalar diabetin klinik tanısı konmadan yaklaşık yedi yıl önce retinopatinin oluşmaya başladığını göstermiştir. Tip 2 diabetli hastalarda hiperglisemi; mikrovasküler hastalıkların sebebidir, makrovasküler hastalıkların ise sebebi olabilir ya da ilerlemesine neden olur. Bu yüzden tanı konmamış diabet ciddi bir durumdur. Tanı almamış tip 2 diabetli hastalar koroner kalp hastalığı, inme ve periferik arter hastalığı için belirgin olarak artmış risk taşırlar. Buna ek olarak bunlar büyük olasılıkla hipertansiyonu ve/veya dislipidemisi olan obez kişilerdir.

Erken tanı ve bunun sonucunda erken tedavi hastalığa bağlı komplikasyonları azaltacağı için çok önemlidir. Bununla birlikte maliyet de göz önünde bulundurulduğunda diabet tanısı için kullanılan testler sadece yüksek risk grubunda uygulanmalıdır (Tablo 2). Bu öneriler hazırlanırken göz önünde bulundurulmuş özellikler şunlardır:

- 1) Bu hastalığın toplumda görülme sıklığı özellikle 45 yaşından sonra belirgin olarak artmaktadır.
- 2) Negatif tarama testinden sonraki 3 yıl içinde komplikasyon gelişme oranı önemsenmeyecek kadar azdır.
- 3) Bu hastalıkla ilgili şimdiye kadar belgelenmiş risk faktörleri bilinmektedir.

Son olarak tanı için hem APG hem de OGTT güvenilir testler olmakla birlikte daha çok APG'nin kullanılması önerilmektedir. Bunun sebebi APG'nin daha hızlı, daha kolay, daha çabuk değerlendirilebilen, hasta açısından daha rahat, tekrarlanabilirliği daha fazla ve daha ucuz bir test olmasıdır.

DİABET TANI KRİTERLERİ NASIL BELİRLENMİŞTİR?

Diabetin tanı kriterleri belirlenirken medikal, sosyal ve ekonomik maliyet göz önünde tutulmuştur. Bu nedenle eşik değerler, diyabetle ilişkili komplikasyonlar açısından artmış riskin ortaya çıktığı değerlerdir.

Tablo 1: Diabetes Mellitus için tanı kriterleri

1. Diabete ait semptomların varlığıyla birlikte rasgele bakılan plazma glukozunun ≥ 200 mg/dl (11.1 mmol/l) bulunması. 'Rasgele' kelimesi ile tanımlanan, en son yediği yemeğin zamanına bakılmaksızın, gün içinde herhangi bir anda plazma glukozuna bakılmasıdır. Diabetin klasik semptomları çok su içme, çok sık idrar yapma ve açıklanamayan kilo kaybıdır.
ya da
2. APG ≥ 126 mg/dl (7mmol/l). Açlıkla tanımlanan en az 8 saat boyunca hiç kalori almamış olmasıdır.
ya da
3. OGTT 2. saat plazma glukoz değeri ≥ 200 mg/dl (11.1mmol/l). Bu test suda çözünmüş 75 gram anhidroz glukoz eşit içeriği olan glukoz kullanılarak WHO'nun tanımladığı şekilde yapılmalıdır

(Bu tablo ADA: Clinical Practice Recommendations 2003'ten alınmıştır)

Tablo 2: Asemptomatik kişilerde OGTT endikasyonları

1. >45 yaş üzerinde ve özellikle BMI ≥ 25 olan kişilere (normal bulunur ise 3 yılda bir tekrarlanmalıdır)
2. <45 yaşın altında ve BMI ≥ 25 olan genç bireyler aşağıdaki risk faktörlerine sahipler ise:
 - A. Birinci derece akrabalarda diabet olanlar,
 - B. Fiziksel olarak inaktif olanlar,
 - C. Yüksek risk taşıyan etnik popülasyondan olanlar (Örnek: Afrikan - Amerikan, Asya-Amerikan vb),
 - D. 4,5 kilo üzerinde bebek doğurma ya da gestasyonel DM öyküsü olanlar,
 - E. Hipertansifler ($\geq 140/90$ mmHg),
 - F. HDL ≤ 35 mg/dl ve/veya trigliserid ≥ 250 mg/dl olanlar,
 - G. Polikistik over sendromu olanlar,
 - H. Daha önce yapılan testlerinde IFG ya da IGT tesbit edilmiş olanlar
 - I. Vasküler hastalık öyküsü olanlar

(Bu tablo ADA: Clinical Practice Recommendations 2003'ten alınmıştır)

Tanı için daha önce WHO tarafından önerilen değerler APG ≥ 140 mg/dl ve OGTT'nin 2. saatinde bakılan plazma glukozunun ≥ 200 mg/dl olmasıydı. Ancak bu iki değer hipergliseminin derecesini göstermek açısından eşit özellikte değildir. Çünkü APG ≥ 140 mg/dl olanların neredeyse tamamında OGTT 2.saat PG değeri ≥ 200 mg/dl bulunurken; OGTT'nin 2.saat PG ≥ 200 mg/dl olanların sadece yaklaşık dörtte birinde APG ≥ 140 mg/dl bulunmuştur. Bu nedenle OGTT yapıldığında 2.saat PG ≥ 200 mg/dl bulunabilecek pekçok kişiye APG < 140 mg/dl olduğu ya da semptomu olmadığı için OGTT yapılmadığı gerçeği ortaya çıkmaktadır. İşte bu APG ve 2.saat PG değerleri arasındaki uygunsuzluktan korunmak ve yapılması daha kolay ve ucuz olan APG'yi daha güvenilir bir test haline getirmek için tanı kriterlerinin gözden geçirilmesi ve yeni değerlerin belirlenmesi ihtiyacı ortaya çıkmıştır.

Üç önemli toplum çalışmasında retinopati ile APG arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Pima yerlileri (APG=120mg/dl), Mısırlılar (APG=129mg/dl) ve ABD'de yapılan Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) (APG=121mg/dl) çalışmalarında APG değerleri için benzer sonuçlar elde edilmiştir. Yine aynı çalışmalarda anormal açlık plazma glukoz değerleri ile anormal ikinci saat değerlerinin doğru orantılı olduğu görülmüştür. Ayrıca yakın zamanda açıklanan Paris Prospective Study sonuçlarına göre de APG ≥ 125 mg/dl ya da 2.saat PG ≥ 140 mg/dl olmasının ölümcül koroner/arter hastalığı insidansında belirgin artışa neden olduğu gösterilmiştir.

ADA'nın diabet tanısı için önerdiği APG değeri ≥ 126 mg/dl'dir. Bu değer çoğunlukla hesaplanan APG değerlerine göre hafifçe yüksektir. Bu yükseklik tek başına kullanımında OGTT'ye göre daha az DM tanısı konmasına neden olur ancak hesaplanan prevalanslar benzerdir.

OGTT'nin 2.saati için ≥ 200 mg/dl seçilmesinin ise 3 ana nedeni vardır: 1) Popülasyonun tümüne OGTT yapıldığında bimodal dağılımın oluştuğu seviyedir, 2) Mikrovasküler komplikasyonların artışının başladığı seviyedir ve 3) Şimdiye dek yapılmış tüm çalışmaların desteklediği seviyedir.

KAYNAKLAR

- 1) National Diabetes Data Group: Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. Diabetes 28: 1039 - 1057 , 1979
- 2) World Health Organization: Diabetes Mellitus: Report of WHO Study Group. Geneva, World Health Org., 1985 (Tech. Rep. Ser., no.727)
- 3) Knowler, WC: Screening for NIDDM: opportunities for detection, treatment and prevention. Diabetes Care 17: 445 - 450, 1994
- 4) McCance. DR, Hanson RL, Charles MA, Jacobsson LTH, Pettitt DJ, Bennett PH, Knowler WC: Comparison of tests for glycosylated hemoglobin and fasting and two hour plasma glucose concentrations as diagnostic methods for diabetes. BMJ 308: 1323-1328, 1994
- 5) Engelgau MM, Thompson TJ, Herman WH, Boyle JP, Aubert RE, Kenny SJ, Badran A, Sous ES, Ali MA: Comparison of fasting and 2-hour glucose and HbA1c levels for diagnosing diabetes: diagnostic criteria and performance revisited. Diabetes Care 20:785 - 791, 1997
- 6) Mooy JM, Gootenhuis PA, de Vries H, Kostense PJ, Popp-Snijders C, Bouter LM, Heine RJ: Intra-individual variation of glucose, specific insulin and proinsulin concentrations measured by two oral glucose tolerance tests in general Caucasian population: the Hoorn Study. Diabetologia 39:298-305, 1996
- 7) Harris MI: Undiagnosed NIDDM: clinical and public health issues. Diabetes Care 16:642-652, 1993
- 8) Klein R: Hyperglycemia and microvascular and macrovascular disease in diabetes. Diabetes Care 18:258-268, 1995
- 9) Charles MA, Fontboune A, Thibault N, Warnet JM, Rosselin GE, Eschwege E: Risk factors for NIDDM in white population: Paris Prospective Study. Diabetes 40: 796-799, 1991

Çocuklarda zehirlenmeler

Dr. Fikriye Sarıkayalar

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Profesörü

Çocukluk Çağı zehirlenmeleri, kazalar içinde çok önemli bir yer tutmaktadır. Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) 1999-2000 yıllarında, 1-18 yaş travmaya bağlı ölüm nedenleri sıralamasında 9. sırada yer almaktadır (1).

Ülkemizde, TC. Başbakanlık Devlet İstatistik Enstitüsü raporuna göre 1998'de 14 yaş altı çocuklarda çeşitli kazalara bağlı 2494 ölüm meydana gelmiştir. Bunların 98'i (%3.92'si) zehirlenmelere bağlıdır (2).

ABD de 2001 yılında öldürücü olmayan (Non-fatal) travmalar içinde ise zehirlenmeler 6. Sırada yer almaktadır (3).

Zehir Danışma Merkezlerine bildirilen hastaların %50 den fazlası genç ve beş yaş altındaki çocuklardır. Amerikan Zehir Kontrol Merkezlerine bağlı toksik maddelerle karşılaşma Denetleme Sistemine göre 1998'de iki milyondan fazla zehirlenme olayının 1,5 milyondan fazlası çocuklara aittir. Bu sistem, Amerika'da tüm zehirlenmelerin % 95,3'ünü kapsamaktadır (4).

Çocukluk çağı zehirlenmeleri, özellikle iki yaş grubunu ilgilendirmektedir.

1- İlk beş yaş 2- Adölesan yaş.

İlk beş yaş grubunda görülen zehirlenmeler daha çok kaza nedeniyle, erkek çocuklarda daha fazla görülmekte ve genellikle tek bir madde ile oluşmaktadır.

Adölesan yaş grubu zehirlenmeleri ise daha çok istemli olmakta, kızlarda daha fazla görülmekte ve birden çok maddenin alınması ile meydana gelmektedir.

6-12 yaş arasında görülen zehirlenmeler ise ancak %4'tür (5 - 9)

Zehirlenmelerin % 90'dan fazlası evlerde

meydana gelmekte ve %75'i evlerde tedavi edilmektedir (5).

Çocuk Zehirlenmelerinin % 80-85'i kaza, %15-20'si istemlidir (7,10). Hatalı tedavilere bağlı da zehirlenmeler olmaktadır (8,9). İstemli zehirlenmelerin çok defa gelişmiş ülkelerde olduğu düşünülmekte ise de, yeni çalışmalar bunun gelişmekte olan ülkelerde de çok önemli bir problem olduğunu ortaya çıkarmıştır (11). Gelişmekte olan ülkelerde 1990'da 593.000 intihar saptanmıştır. Bu, dünyada intiharlara bağlı total ölümlerin %75'idir (12-13).

Bangladeş'te 10-50 yaş arasındaki tüm ölümlerin %14'ü zehirlenme nedeniyle ve çoğunluğu pestisidlere bağlıdır (15). Gelişmekte olan ülkelerde kaza, istemli ve mesleki zehirlenmelerde pestisidler başlıca halk sağlığı problemidir. Gelişmekte olan ülkelerde istemli zehirlenmelerde mortalite %10-20, gelişmiş ülkelerde ise %0,5-1 dir (16 -18).

Tüm zehirlenmelerin %60'ı ilaç olmayan ürünlerle olmaktadır. En sıklıkla kozmetikler, kişisel bakım ürünleri, temizlik maddeleri, bitkiler ve hidrokarbon görülmektedir. Geri kalan %40'ı ise, analjezik, öksürük ve soğuk algınlığı ilaçları, antimikrobiyal ajanlar ve vitamin gibi ilaçlar oluşturur (7,10,19).

1970'li yıllardan sonra ABD de çocuklar için daha güvenli ilaç paketleme yöntemlerinin geliştirilmesi ve bunların giderek artan oranlarda başka ülkelerde de kullanılmaya başlaması ile ilaca bağlı zehirlenmeler azalmaya başlamıştır (7).

Bugün, akut zehirlenmelerde mortalite % 1 den azdır. Çocuklarda, zehirlenmelere bağlı ölümlerin %66'sı ilaçlar nedeniyle (6).

En fazla ölüme sebep olan toksik maddeler antipsikotikler, alkoller, gaz ve duman, antikonvülsanlar, temizleme maddeleri,

Tablo 1: Etiyolojisi bilinmeyen zehirlenmelerde tanıya yardımcı vital belirtiler

Disritmiler	Siyanoz (Methemoglobinemiye sekonder, siyanoz oksijene cevap bulunuz).
Amfetaminler Antikolinerjikler B-Blokörler (Propranolol) Karbonmonoksit Kloralhidrat Dijital Fenotiazinler Sempatomimetikler (Kokain) Trisiklik antidepresanlar, teofilin.	Lokal anestezikler Nitratlar Nitritler Fenasetin Sulfonamidler
Artma Kan Basıncı Amfetaminler Antikolinerjikler Sempatomimetikler Kalp Hızı	Azalma Kan Basıncı Siyanid Narkotikler Sedatif (Hipnotikler) Kalp Hızı
Alkol Amfetaminler Antikolinerjikler Sempatomimetikler (Kafein, Kokain) Teofilin Solunum Hızı	Barbitüratlar Dijital Narkotikler Sedatif-Hipnotikler Solunum Hızı
Amfetaminler Antikolinerjikler Hidrokarbonlar Metabolik asidoza sekonder (MUDPIES) metanol Üremi, Diabet, paraldehid, isoniazid, etanol, salisilat Non-Kardiyolojik Pulmoner ödeme sekonder: Karbonmonoksit, Hidrokarbonlar, Narkotikler, Organik Fosforlar, Salisilatlar, Sedatif Hipnotikler Isı	Alkol (Etanol, İspiropil metanol) Barbituratlar Narkotikler Isı
Amfetaminler Antikolinerjikler Atropin Beta-blokörler Fenotiazinler Salisilatlar Sempatomimetikler (Kokain) Trisiklik antidepresanlar	Alkol (Etanol) Genel anestezikler Barbituratlar Karbon Monoksit Narkotikler Fenotiazinler Sedatif-Hipnotikler Trisiklik antidepresanlar

antidepresanlar, stimulan ilaçlar, kardiyovasküler ilaçlar, antihistaminikler ve diğer kimyasal maddelerdir (10).

Toksik maddeler, organizmaya gastrointestinal, deri ve mukoza, solunum, transplasental ve parenteral yol ile alınmaktadır (10). En sık gastrointestinal yoldan alınır. Bu % 75'i oluşturur. Deri ve göz ile alınma ise, ancak % 6 vakada görülmektedir (5).

Zehirlenmeler, akut veya kronik olarak oluşabilmektedir. Çocuklarda görülen zehirlenmeler genellikle akutur. Kurşun ve diğer ağır metallerle bağlı olarak veya uzun süre kullanmaya bağlı olarak küçük çocuklarda asetaminofen, daha büyüklerde ise salisilatlarla bağlı olarak az da olsa kronik zehirlenmeler oluşabilmektedir. Kronik zehirlenmelerde kaynağın saptanması her zaman kolay değildir (10).

Hekim, zehirlenme vakası karşısında tüm bilgilerini kullanarak, hızlı bir şekilde hastasının hikayesini öğrenmeli, fizik incelemesini çok dikkatle yapmalı, vital bulgularını saptamalıdır (Tablo I) (20).

Toksikolojik çalışmalar için kusmuk, idrar, kan gibi örnekler alınmalıdır. Zehirlenme nedeni bilinmiyor ise hastaya tahmini tanı konulmaya çalışılmalıdır. Hikaye, fizik inceleme, toksik sendromlar, vital bulgular, vücut kokusu, deri değişiklikleri ve hasta başında yapılabilecek (glukoz, $FeCl_3$, Nitroprussid reaksiyonu, Filtre kağıdına venöz kan damlatılması gibi) laboratuvar incelemeleri çeşitli madde gruplarının belirlenmesini sağlar (6,7,21).

Toksik maddeleri, organizmada kolinerjik, antikolinerjik, ekstrapiramidal, narkotik, hemoglobinopatik ve sempatomimetik etkiler ile TOKSİDROM veya TOKSİK SENDROM adı verilen benzer klinik tablolar oluştururlar (Tablo II) (7, 10).

Herhangi bir hastada etyolojisi bilinmeyen birden fazla sistem tutulumuna ait bulgular varsa ve bunlar sağlıklı bir kişide birden bire oluşmuş ise aksi ispat edilene kadar hasta zehirlenme kabul edilmelidir.

Zehirlenmelerde, organizmada tüm organ ve sistemler etkilenebilir ve bunlara ait çeşitli belirtiler oluşabilir.

Böyle bir hastada :

- 1- Acil tedavi
- 2- Hikaye ve fizik inceleme
- 3- Toksik madde belirtilerinin incelenmesi
- 4- Laboratuvar incelemeleri
- 5- Tedavi
- 6- Gözlem ve takip yapılmalıdır.

ÖYKÜ

- Aile üyelerine ilaç ya da toksin kutularını saklamalarını hatırlatın.
- Varsa hastanın eski dosyasını gözden geçirin.
- Hastada ya da ailesinde psikiyatrik sorun, ilaç bağımlılığı, alkolizm, allerji, mesleki ya da hobilerle ilgili özellikler, kronik hastalıklar, astım, orak hücreli anemi olup olmadığını sorun.
- Evdeki akrabaların, arkadaşların ya da misafirlerin ilaçlarını da sorun (23).
- Alınan madde ve kilo başına dozu mümkün olduğu kadar doğru saptanmalıdır. Pakette kalan ilaçlar veya şişede kalan sıvı miktarında alınan dozun miktarını belirlemek yardımcı olabilir (24).

ŞU DURUMLARDA ZEHİRLENMEDEN KUŞKULANIN (23):

- Kolayca, belli bir hastalık tablosuna uymayan semptomların akut olarak ortaya çıkması.
- Kafa yaralanması/travma.
- Açıklanmayan davranış/mental durum değişiklikleri, konvülsiyonlar.
- Etiyolojisi bilinmeyen aritmi.
- Açıklanmayan metabolik asidoz/alkaloz.

LABORATUVAR İNCELEMELERİ (6,19,21,24, 25)

1- Genel Testler :

Tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, kan koagülasyon çalışmaları, kan PH, PCO_2 ve CO_2 , methemoglobin tayini yapılmalıdır.

Bazı maddelerin kan düzeyleri ölçülmelidir. Salisilat, digoxin, asetaminofen, etanol, barbiturat, demir, teofilin gibi. Organik fosfat zehirlenmelerinde, serum pseudokolinesteraz veya eritrosit asetil kolinesteraz tayini yapılmalıdır.

Çocuk hastalarda sıklıkla kullanılan kantitatif toksikoloji testleri tablo III de gösterilmiştir (25).

Tam idrar tetkiki elde edilmelidir. Bazı özel durumlarda idrarda miyogloblin ve aminoasit araştırılmalıdır. Salisilat zehirlenmelerinde $FeCl_3$ testi ve Nitroprussid testi ile asetoasetik asit ile ketonlar araştırılabilir.

2- Özel Testler :

Spesifik toksikoloji laboratuvarlarında toksik madde ve metabolitlerinin araştırılmasına dayanan

Tablo 2: Toksik sendromlar (Toksitromlar)

Sendrom	Klinik Belirtiler
Antikolinergicler Belladon alkaloidleri Atropin Skopolamin	Ekzokrin bezlerin sekresyonunun azalması, susuzluk, deride kırmızılık, midriasis, hipertermi, idrar birikmesi, deliryum, halisantasyonlar, taşikardi solunum yetmezliği
Antihistaminikler Trisiklik antidepressanlar Bazı mantarlar Kolinergic (Muskarinik ve Nikotinik) • Organofosfat ve karbamat İnsektisitler • Bazı mantarlar • Tütün	Ekzokrin bezlerin aşırı sekresyonu, idrarda artma, bulantı, kusma, diare. Adele seyirmeleri miyosis, güçsüzlük, paraliziler bronkospazm, taşikardi, veya bradikardi, konvulsiyon, koma
Ekstrapramidal Fenotiazinler Haloperidol Metoklopramid	Tremor, rijidite, opistotonus, tortikollis, disfoni, okülojirik kriz.
Hipermetabolik Salisilatlar Bazı Fenoller Trietilin Klorofenoksi	Ateş, taşikardi, Hiperpne, Konvulziyon Metabolik Asidoz.
Sempatomimetikler Aminofilin Amfetaminler Kafein Kokain Dopamin Efedrin Epinefrin Fenfluramin Levarterenol	SSS. Eksitasyonu, konvulsiyonlar, Hipertansiyon, Taşikardi
Narkotiklerin Kesilmesi Alkol Barbituratlar Benzodiazepinler Kloral Hidrat Narkotikler Paraldehid	Diare, midriasis, hipertansiyon, taşikardi, terleme, gözyaşı artması, adele krampları, halusinasyonlar, Hareketsiz duramama
Hemoglobinopati Karboksi hemoglobin (karbon monoksit) Methemoglobin (Nitrit, Nitrat, Lokal Anestezik sulfonamid) Sulfhemoglobin	Baş ağrısı, koma, Dispne, Siyanoz, deride büller gastroenterit, oriyantasyon bozukluğu

daha hassas testlerdir. Bu çalışmalarda, ince tabaka kromatografisi, gaz kromatografi, Mass spektrometri, elektroforez, immünassay, atomik absorpsiyon gibi yöntemler kullanılır.

3- Yardımcı Testler:

Hastanın ayırıcı tanı ve takibinde kullanılacak olan elektrokardiyografi, elektromiyografi, lomber ponksiyon, radyolojik görüntüleme yöntemleri gibi çalışmalardır.

ACİL TEDAVİ

- Hastaya ilk yardım verilerek solunum ve dolaşımın devamı sağlanmalıdır.
- Damar yolu açılmalıdır.
- Mental durumunda değişme, koma veya konvülsiyon olan hastalarda :

Oksijen 2-10L/dk

Dekstroz 0.5-1 gr/kg İV İV veya

2-4 ml / kg / % 25 Dekstroz İV.

Nalokson kg / 0.01 – 0.1 mg veya total 2 mg İV verilmelidir (26).

ZEHİRLENME TEDAVİSİ

- 1- Henüz absorbe olmamış toksik maddenin absorpsiyonunun engellenmesi.
- 2- Absorbe olmuş toksik maddenin atılımının hızlandırılması.
- 3- Antidot verilmesi.
- 4- Destek tedavisi esasına dayanır (5,6,7,10,20,21).

I. HENÜZ ABSORBE OLMAMIŞ TOKSİK MADDENİN ABSORPSİYONUN ENGELLENMESİ

1- Solunum Yollarından :

Hasta bulunduğu ortamdan çıkarılır. % 100 oksijen verilir.

2- Gözden :

- Kontakt lensleri çıkarın.
- Katı maddeleri pamuklu çubukla dikkatlice çıkarın.
- Gözü en az 30 dakika süre ile %0.9'luk SF veya RL ile yıkayın.
- Nötralizan çözelti kullanmayın.
- Fluoresceint boyama yapın.
- Tedaviden önce ve sonra görme keskinliğini kaydedin.

- Korneada alkali yanıklar acil durumdur.
- Oftalmoloji konsültasyonu isteyin.

3- Deriden :

- Kontamine giysileri çıkartın.
- Deri giysilerin temizlenmesi mümkün olmadığından atılmaları gerekir.
- DİKKAT: Tıp personeli özel eldiven ve giysilerle kendilerini korumalıdır.
- Deri ve saçlar bol miktarda suyla en az 30 dk. süre ile yıkanmalıdır. Kostik alkaliye maruz kaldığında 30 dk'dan daha uzun süre ya da "SABUNLU HİS" kaybolana dek yıkanmalıdır (23).

4- Rektumdan :

Toksik maddeler LAVMAN ile giderilir.

5- Gastrointestinal sistemden :

Toksik maddelerin %75'den fazlası gastrointestinal sistemden alınmaktadır (5). Zehirlenme tedavisinde en çok tartışılan konulardan biri, gastrointestinal sisteme alınmış olan toksik maddelerin buradan nasıl uzaklaştırılacağıdır. Bu konu üzerinde, son yıllarda bir hayli tartışma yapılmaktadır. 1993'de Amerikan Klinik Toksikoloji Akademisi, Avrupa Zehirlenme Birliği ve Klinik Toksikologlar bu konuya çözüm bulmak amacıyla bir araya gelerek, mevcut yöntemleri gözden geçirmişlerdir. Oluşturulan alt gruplar tarafından tüm literatür incelenerek, sonuçlar 1997'de yayınlanmıştır.

Bu raporlardan, İpeka şurubu kullanımının giderek azaldığı ve aktif kömürün ön plana çıktığı anlaşılmaktadır. Daha da önemlisi, temel mekanizması kusturma etkisi olan İpeka'nın, başta asetil sistein ve aktif kömür olmak üzere diğer oral tedavilerin etkisini geciktirmesidir. Uzamış kusturmaya neden olarak kusturmanın nedeni konusunda da karışıklığa yol açtığı dikkate alınır. İpeka şurubunun yeri ya çok azdır veya yoktur. Bugün için, bu bilgilerin yardımı ile gastrointestinal sistemdeki toksik maddeler: Kusturma, mide yıkaması, aktif kömür, katartikler ve tüm barsak yıkaması ile uzaklaştırılabilir. Ayrıca, ilaç kitleleri, pil alınması ve yasaklanmış ilaç paketlerinin yutulması özel tedaviler gerektirir.

KUSTURMA

Ağız yolu ile alınan toksik maddelerin uzaklaştırılması için kusturma, son yıllarda önemini giderek kaybetmektedir. 1983'te toksik madde alımlarının %13.4'ü kusturma ile tedavi edilirken,

1992'de, bu oran %4'e, 1996'da ise %1.8'e düşmüştür. Amerikan Klinik Toksikoloji Akademisi, Avrupa Zehirlenme Merkezleri Birliği ve Klinik toksikologların ortak görüşlerine göre İpeka şurubunun acil departmanlarda kusturucu olarak rutin kullanılması terk edilmelidir. İpeka, aktif kömür gibi oral antidotların ve tüm barsak yıkanmasının etkisini azaltabilir. Hayvan çalışmaları, 60. dakikada verildiğinde kusturma ile toksik maddelerin %36.8 - %31'i geri alınabilmektedir. İpeka, bitkilerden elde edilen, kusturucu etkisi olan bir alkaloittir. Sefalin ve Emetin denen iki komponente sahiptir. İpeka verilen hastaların % 93'ünde kusma görülür. İpeka evde verilebilir. Kusturma non invaziftir (22,27,28).

ENDİKASYONLAR

- İpeka yalnızca şuur açık ve etkin miktarda toksin alanlarda uygulanmalıdır.
- İlk 60 dakika içinde kullanılmalıdır.

DOZ

1997 Amerika Birleşik Devletleri ilaç kitabı, İpeka şurubu için aşağıdaki dozları önermektedir.

İlk 6 ayda yalnızca doktor kontrolü altında verilmelidir.

- 6 ay - 12 ayda : 5-10 ml. Önceden veya sonradan 120 - 240 ml su
 - 1 yaş - 12 yaş : 15 ml. önceden veya sonradan 120 - 240 ml su
 - Adölesan ve Erişkinlerde 15 - 30 ml takiben 240 ml su
- 30 ml dozda 24 mg Emetin, 31 mg Sefalin vardır.

20-30 dakika içinde kusma görülmez ise aynı doz, bütün yaş gruplarında tekrarlanabilir. İpeka kullanımı için antiemetik bir ilaç veya süt alınması kontrendike değildir. Günü geçmiş İpeka kullanılabilir.

KONTRENDİKASYONLAR

- Hava yolu koruma reflekslerinin kaybolması, koma, konvülsiyon
- Hidrokarbon alımı.
- Koraziv madde alımı (asit, alkali)
- Düşkün hastalar
- 60 dakika içinde ileri yaşam desteğine ihtiyaç olacak veya hava yolu koruyucu reflekslerini bozacak ilaç almış olanlar.

KOMPLİKASYONLAR

Tavsiye edilen dozlarda kullanıldığı zaman toksisite rapor edilmemiştir. Toksikite daha çok aşırı dozda İpeka şurubu veya İpeka ekstralarının alınmasına bağlıdır. İpeka sıvı ekstraları şurubuna göre 14 kez daha fazla konsantredir.

- Bulantı, kusma, diare, şuur bozukluğu, 1 saatten uzun devam eden kusmalar
- Özofagusta Mallory-Weiss yırtığı
- Hipertansiyon, tremor
- Aktif kömür kullanımında gecikme yapabilir.

Kronik zehirlenmelerde ise miyokardiyal ve nörotoksik etki yapar.

Kusma, orofaranks uyanılarak da yapılabilir. Tuzlu su, apomorfine ile kusturma yapılmamalıdır.

Spontan kusma ise hastaların yalnızca % 10'unda görülür. Toksik maddenin ancak % 8-30'u çıkarılabilir. Spontan kusma olan hastalara İpeka verilmesi daha fazla yarar sağlamaz.

MİDE YIKAMASI (29)

180 yıldan beri toksik maddelerin mideden uzaklaştırılması için kullanılan mide yıkaması, artık sorgulanmaya başlamıştır. Aktif kömür ile absorbe olmayan bezoar formlarda veya mide hareketlerini azaltan ilaçlarda faydalı olabilir. Rutin olarak uygulanmamalıdır. Hayvan deneyleri ve gönüllülerde yapılan çalışmalara dayanılarak yıkama ile uzaklaştırılan toksik madde miktarının çok değişken olduğu, zamanla azaldığı, kullanılması ile klinik gidişin düzeldiğine ait kesin verilerin olmadığı ve aynı zamanda önemli oranda morbiditeye neden olduğu, hatta iyi yıkamadan sonra bile tabletlerin kalabildiği gösterilmiştir.

Gönüllü insanlarda yapılan çalışmalarda, toksik ilaç alımından sonra 1 saat içinde yıkama yapılırsa alınan maddenin %32'si uzaklaştırılabilmektedir.

ENDİKASYONLAR

- Hayatı tehdit eden miktarda toksik madde alınması
- Yıkama işlemi, toksik madde alınmasından sonra ilk 60 dakika içinde uygulanmalıdır.

KONTRENDİKASYONLAR

- Entübe edilmemiş, hava yolu koruyucu refleksleri kayıp, şuurdeprese hastalar
- Asit-alkali gibi korazif madde alan hastalar

- Yüksek aspirasyon riski olan hidrokarbon almış olan hastalar
- Yeni bir cerrahi girişim geçirmiş veya diğer medikal durumlar nedeniyle gastrointestinal perforasyon veya kanama riski olan hastalar

KOMPLİKASYONLAR

- Aspirasyon Pnömonisi
- Laringospazm
- Hipoksi ve hiperkapni
- Farinks, ösofagus ve mideye mekanik travma. (Perforasyon, kanama)
- Mayi ve elektrolit bozukluğu (Hipernatremi, su entoksikasyonu)
- İnatçı, uyumsuz hastalar daha fazla komplikasyon riski taşırlar
- Küçük konjunktival kanamalar
- Atriyo-ventriküler ekstrasistaller, geçici S-T yüselmesi
- Pnomotoraks

MİDE YIKAMA TEKNİĞİ

Amerikan Klinik Toksikoloji ve Avrupa Zehir ve Klinik Toksikolojistler Birliğinin 1997'de yayınladıkları rapora göre mide yıkaması aşağıdaki şekilde uygulanmalıdır.

- 1- Mide yıkaması, sağlık merkezleri dışında yapılmamalıdır.
- 2- İşlem, şuuru açık olan hastalara önceden anlatılmalıdır.
- 3- Gag refleksi olmayan komadaki hastalarda önceden endotrakeal veya nazotrakeal entübasyon yapılmalıdır.
- 4- Hava yolu, dişler arasına yerleştirilmelidir.
- 5- Hasta sol yana döndürülmeli ve baş masadan 20 derece aşağıya doğru olmalıdır.
- 6- Tüp uzunluğu yerleştirilmeden önce saptanmalıdır. Erişkinlerde geniş ağızlı, 36-40 N.French veya 30 N. English tüpü, dış çapı yaklaşık 12-13mm, çocuklarda ise 24-28 French, 7,8-9 mm çaplı tüp kullanılmalıdır.
- 7- Orogastrik tüp yalnız TEK BİR KULLANIM için olmalıdır.
- 8- Tüp yerleştirilmeden önce hidroksi etilsellülöz jel ile nemlendirilmelidir.
- 9- Tüpün burundan takılması ağır kanamalar oluşturabilir. Bu nedenle, tüpü geçirmek için zorlanmamalıdır.

10- Hava verilerek veya mide PH'sı test edilerek tüpün midede olduğundan emin olunmalıdır.

11- İlk mide örneği, toksikolojik analiz için ayrılmalıdır.

12- Yıkama için erişkinlerde 200-300 ml tercihen ılık 38°C mayi, % 0,9 luk Serum Fizyolojik veya normal su kullanılmalıdır. Çocuklarda ise 10 ml/kg ılık Serum Fizyolojik verilmelidir.

13- Verilen sıvı geri alınmalı, ALINAN KADAR TEKRAR VERİLMELİDİR. Çocuklarda fazla verilen sıvı hiponatremi ve su entoksikasyonu yapabilir. Yıkama sırasında mide muhtevasının duodenuma geçmesini engellemek için küçük miktarlarda sıvı tercih edilmelidir. Aşırı mayi, mide boşalma hızını etkiler.

14- Yıkama, geri alınan sıvıda partikül kalmayınca kadar devam etmelidir.

AKTİF KÖMÜR (30)

Aktif kömür, odun pulpasından veya petrolden elde edilen siyah renkte bir pudradır. Özellikle ilaçları ve bazı maddeleri absorbe edebilir. 1g / 950-2000 m² yüzeye sahiptir. Süper aktif kömür ise gr / 3150 m² dir. Her 10gr aktif kömür 1gr toksin absorbe edebilir. Aktif kömürün, en büyük etkisi toksik madde alınımından sonra ilk bir saat içinde uygulandığı zaman görülür. Literatürde, klinik gidişi düzelttiğine ait kesin bulgular yoktur. Toksinlerin aktif kömüre değişik derecelerde absorbe olduğu da gösterilmiştir. Hayvanlarda yapılan çalışmalarda da aktif kömürün absorpsiyonu azalttığı gösterilmiştir. Aktif kömür tek doz dahi olsa zehirlenme tedavisinde rutin olarak kullanılmamalıdır.

ENDİKASYONLAR

- 1- Aktif kömüre absorbe olduğu bilinen toksik madde alınmış olması
- 2- İlk 1 saat içinde uygulama

DOZ

Uygun aktif kömür dozu tam olarak bilinmemektedir.

1997 Amerika ilaç kitabına göre, aşağıdaki oral dozlar önerilmektedir :

- Bir yaş altındaki çocuklar için 1 gr/kg
 - 1-12 yaş arasındaki çocuklar için 25-50 gr
 - Adölesan ve erişkinler için ise 25-100 gr'dır.
- Aktif kömür sıvı içinde verilmelidir.

1996'da Amerikan Zehir Kontrol Merkezleri Birliği, tek doz aktif kömür kullanımını % 6.6 rapor etmiştir.

KONTRENDİKASYONLAR

- Korunmamış hava yolu
- Anatomik olarak sağlam olmayan gastrointestinal sistem (ileus)
- Aktif kömür verilmesi ile aspirasyon risk ve ağırlığın artması (hidrokarbon alımı)
- Hemoraji ve gastrointestinal perforasyon riski, yeni cerrahi girişim geçirmiş olmak
- Aktif kömür endoskopik görüntüyü bozar. Bu tetkik yapılacak hastaya verilmemelidir.

KOMPLİKASYONLAR

- Sorbitol ile verildiği zaman kusmalar artabilir.
- Pulmoner aspirasyon
- Kornea laserasyonu
- Gastrointestinal obstrüksiyon, konstipasyon veya hemorajik rektal ülserlere ait rapor yoktur.

AKTİF KÖMÜRE ABSORPSİYON POTANSİYELİ SINIRLI YA DA TAM BİLİNMEYEN MADDELER

- Demir, Lityum, ağır metaller (Arsenik, Civa, Kurşun, Talyum)
- Alkoller : Metanol, Etanol, İzopropanol, Etilen glikol
- Hidrokarbonlar : Benzin, Mazot, Mineral yağ
- Kostik Maddeler : NaOH, KCl, H₂SO₄
- Düşük Molekül Ağırlıklı Bileşikler : Siyanür
- Böcek öldürücüler: Organik fosfatlar, karbamatlar

KATARTİKLER (31)

Gastrointestinal sistemde osmatik mayi retansiyonu yaparak motiliteyi artırırlar. Zehirlenmiş hastalarda tek başına katartik uygulayarak toksinin uzaklaştırılması ve hastanın bununla tedavi edilebilmesi mümkün değildir. Tek başına barsak dekontaminasyonu için tavsiye edilmemektedir. Aktif kömür ile beraber veya onsuz, katartiklerin yararını gösteren, ilaçların veya zehirlenmiş hastaların klinik gidişini düzelttiğine ait klinik çalışmalar rapor edilmemiştir. Eldeki verilere göre aktif kömür ile

beraber bir katartığın rutin kullanımı önerilmemektedir. Kesin endikasyon yoktur. Eğer katartik mutlaka kullanılacak ise, yan etkileri en aza indirmek için yalnız tek bir doz ile sınırlı olmalıdır. Zehirlenmiş hastalarda kullanılan osmatik katartikler iki tiptir.

Sakkarid katartikler (Sorbitol) ve tuz katartiklerdir. (Magnezyum sitrat, Magnezyum sulfat). Sorbitol tercih edilir.

DOZ

Sorbitol

%70 sorbitol kg / 1-2ml / Erişkin

%35'lik sorbitol kg / 4.3 ml / Çocuk

Magnezyum Sitrat

%10 magnezyum sitrat solüsyonu 250 ml / Erişkin

kg / 4 ml Çocuk için

- Bunlar yalnız tek doz olarak uygulanır.
- 1 yaş altında ve çok yaşlılarda çok dikkatle kullanılmalıdır.

KONTRENDİKASYONLAR

- Barsak seslerinin yokluğu
- Barsak obstrüksiyonu
- Perforasyon
- Yeni geçirilen barsak cerrahisi
- Hipotansiyon, volüm azalması
- Belirgin elektrolit bozukluğu
- Korozif madde alımı

KOMPLİKASYONLAR

Tek doz ile

Sorbitol : Kusma, abdominal kramplar, bulantı, geçici hipotansiyon

Magnezyum Sitrat :

Kg/233 mg.Mg Sitrat verilen 1-5 yaş arasındaki çocuklarda kusma yaklaşık %17 bulunmuştur.

Magnezyum Sülfat :

Kusma

Kg/250 mg.Mg Sülfat verilen çocukların % 17'sinde görülmüştür.

Multipl veya aşırı dozlar

Renal bozukluğu olan hastalar risk altındadır. Dehidratasyon ve elektrolit bozuklukları (hiper magnezemi , hipernatremi) görülebilir.

Tablo 3: Çocuk hastalarda sıklıkla kullanılan kantitatif toksikoloji testleri.

İlaç / Toksin	Alımdan sonra geçen uygun zaman
Asetaminofen	4 saat
Karbamazepin	2-4 saat
Karboksihemoglobin	Hemen
Digoxin	4-6 saat
Etanol	1/2 - 1 saat
Etilen Glikol	1/2 - 1 saat
Demir	4 saat
Lityum	2-4 saat
Metanol	1/2 -1 saat
Methemoglobin	Hemen
Fenobarbital	1-2 saat
Fenitoin	1-2 saat
Salisilatlar	2-4 saat
Teofilin	1-2 saat

Gerek olursa ,

6 - 12 saat sonra düzeyler yeniden tekrarlanabilir.

Tablo 4: Hemodiyalizle atılan toksinler

Toksin	Hemodiyaliz Yapılmasını Gerektiren Düzey
Asetaminofen	Antidotla birlikte > 100 mg /ml
Arsenik	Yalnız böbrek yetersizliği de varsa
Bromür	> 150 mg /dl ve şiddetli belirtiler varsa
Kloral Hidrat	240 mg /L
Etanol	500 mg /dl
Etilen glikol	50 mg /dl
Izopropanol	400 mg /dl
Lityum	Akut aşırı alımda 4 mg /L Kronik aşırı alımda
Metanol	50 mg /dl
Salisilatlar	Akut aşırı alımda 100-120 mg /dl Kronik aşırı alımda 60-80 mg /dl

TÜM BARSAK YIKAMASI (32)

Gönüllülerde yapılan bazı çalışmalarda tüm barsak yıkamasının, alınan ilaçların kullanılabilirliğinde azalmalar yaptığı saptanmış ise de, kontrollü klinik çalışmalar olmadığı için zehirlenmiş hastalarda rutin olarak uygulanmamalıdır. Tüm barsak yıkamasının zehirlenmiş hastaların klinik seyrini düzelttiğine ait kanıtlar da yoktur.

ENDİKASYONLAR

Henüz kesin olarak belirlenmiş endikasyonlar yoktur.

- Deneysel çalışmalara dayanılarak :
- Enterik kaplanmış tablet alanlar
- Demir gibi yüksek mortalite ve morbiditeye sahip bazı maddelerde
- Yasaklanmış ilaçlarda (Lastik prezervatif içinde eroin ve kokain alanlarda)
- Aktif kömür ile absorbe olmayan madde alımlarında (Lityum)

Barsak yıkaması için Polietilen glikol elektrolit solüsyonu (PEG-ES) (GOLYTELY veya COLYTE) kullanılır. Elektrolit kaybına neden olmaz. Bu sıvı en iyi nazogastrik sonda ile verilir. Yıkama, temiz rektal sıvı görülünceye kadar devam etmelidir.

DOZ

9 ay-6 yaş için 500 mL / saatte

6 yaş-12 yaş için 1000 mL / saatte kullanılır.

KONTRENDİKASYONLAR

- Barsak perforasyonu
- Barsak obstrüksiyonu
- Klinik olarak belirgin gastrointestinal kanama
- Korunmamış tehlikeli hava yolu
- Hemodinamik bozukluk
- Kontrol altında olmayan inatçı kusmalar

KOMPLİKASYONLAR

Bulantı, kusma, abdominal kramplar, şişkinlik, aspirasyon.

ÖZEL DURUMLAR (28)**1- İlaç Kitleleri**

Demir, aspirin, meprobamat, barbituratlar, karbonial, glutetimid ve karbamazepin gibi bazı ilaçlar yüksek dozlarda alımı takiben midede konsantre ilaç kitleleri meydana getirirler. Toksikite belirtilerinin değişmemesi, uzaması veya kan ilaç düzeylerinin devamlı yüksek kalması, bu ihtimali akla getirmelidir. Bundan şüphe edilirse karın masajı ile mide yıkanması, endoskopi, hatta gastrotomi gerekebilir.

2- Pil

Hesap makineleri, işitme cihazları, kamera ve saatlerde pil kullanımı özellikle, 4-8 yaş arasındaki çocuklar için önemli bir durum yaratmıştır. Piller, semptomsuz hastalarda , gastrointestinal sistemden ekseriya 14 saat. 7 gün içinde geçerler. Piller, büyüklük ve içerik bakımından farklıdır. Değişen miktarlarda civa, lityum, potasyum hidroksit gibi maddeler ihtiva ederler. Alkali elektrotun erimesi veya yırtılması doku zedelenmesi oluşturur. Elektrolar arasındaki ilişki elektrik yaralanmaları da meydana getirebilir.

Pil alma öyküsü olan hastalarda göğüs grafisi istenmelidir. Pil, ağız, burun ve özofogusta ise hemen çıkarılır.

Mide de ise 24-48 saat gözlenir. Kalmaya devam ediyorsa çıkartılır. Semptom varsa hemen çıkarılmalıdır. Semptom yok ve pil piloru geçmiş ise izlenir.

3- Kokain, Eroin paketleri

Son yıllarda, yasaklanmış madde kullananlar, bunları lastik prezervatifler içinde yutarak veya rektumlarından sokarak vücutlarında taşımaktadırlar. Her pakette ekseriya 3-7 gr kokain mevcuttur. Toz formdaki kokainin 1-3 gr ağızdan alındığında öldürücü olabilmektedir. Bir paketin erimesi ve yırtılması ölüm riski taşır. Hekim bu ihtimal ile karşılaştığında paketin kaza ile yırtılma ihtimaline karşı rektal incelemeyi kaçınmalıdır.

Radyolojik inceleme %71-92 pozitifdir. Bu hastalarda, aktif kömür verilmeli ve paket cerrahi olarak çıkarılmalıdır. Diğer yöntemler kontrendikedir. Özel durumlarda tüm barsak yıkaması yapılabilir.

ABSORBE OLMUŞ TOKSİK MADDENİN ATILIMININ HIZLANDIRILMASI (5,6,7,10,25,26)**1- Zorlu Diürez**

Fazla miktarda İV sıvı verilerek idrar miktarının artırılmasıdır. Böbrek yolu ile atılan toksik maddeleri

uzaklaştırmak için uygun bir yöntemdir. Bunun için böbrek fonksiyonları yeterli olmalı ve kalp yetmezliği olmamalıdır. Bu metod için düşünülen ilaçlar proteinlere az bağlanmalı, kısıtlı metabolizma ve yüksek böbrek klirensi göstermelidir.

Amaç, çocuklarda normalde kg /1-2 cc/ saat olan idrar miktarını kg / 3-6 cc / saatte çıkarmaktır. Bu yolla, böbrek tübüler idrar miktarı artar.

M² / 1200-6000 cc / gün şeklinde İV mayi verilebilir.

Bugün, bu teknikten sakınılmaktadır.

2- İdrarın asidifikasyonu veya alkalizasyonu

İdrarın asidifikasyonu, her 6 saatte 0.5-1 gr askorbik asit verilerek yapılır. Özellikle, fensiklidin, amfetamin, kinidin, striknin zehirlenmelerinde kullanılır. Sistemik asidoz gibi çok ciddi yan etkileri vardır. Böbrek fonksiyon bozukluğunu arttırır.

İdrarın alkalizasyonu kg / 1-2 mEq İV. Sodyumbikarbonat 1-2 saatten daha uzun verilerek yapılır. Akciğer ödemi ve kalp yetmezliğinde çok dikkatli olunmalıdır.

Hipokalemi gelişebilir. İdrar PH sı 7,5-8,5 arasında tutulmalıdır. İdrarın alkalizasyonu salisilat, barbiturat gibi maddelerin böbrek tübüllerinden absorpsiyonunu önler.

Kanın alkalizasyonu ise trisiklik antidepresanlara bağlı sekonder aritmileri azaltır.

3- Kan Değişimi

Plazma proteinlerine bağlanan, ancak dokulara bağlanmayan toksik maddelerde uygun bir yöntemdir.

4- Periton diyalizi- hemodiyaliz

Diyaliz sıvısının periton boşluğuna verilmesi ve geri alınması esasına dayanan yavaş bir yöntemdir. Hemodializ ise dializin en etkili yoludur.

Diyaliz için hasta ile ilgili kriterler :

- 1- Komanın uzaması
- 2- Böbrek yetmezliği gelişmesi
- 3- Dikkatli klinik tedaviye rağmen ilerleyici klinik bozulma.

İlaçla ilgili kriterler :

- 1- Membran geçirgenliğinde tatminkarlık
- 2- Plazma ilaç konsantrasyonu ve ajanın ilaç toksisitesi
- 3- Öldürücü oranlarda plazma seviyeleri veya bir ajanın önemli miktarda bulunması
- 4- Temizlenmede belirgin değişme

a) Endikasyon

Diyaliz, düşük volüm dağılımı düşükmoleküler ağırlık, plazma proteinlerine az bağlanan toksik maddelerde uygulanabilir.

Hastanın klinik bulguları ve ilaç düzeylerine göre karar verilmelidir.

b) Diyalize geçen toksik maddeler

Amonyak	İoditler	Striknin
Amfetaminler	İsoniazid	Tiosiyanatlar
Barbituratlar	Metrobamad	
Borik asit	Metanol	
Bromidler	Paraldehid	
Kalsiyum	Potasyum	
Kloral Hidrat	Kinidin	
Etilen glikol	Kinin	
Fluoridler	Salisilat	

TABLO IV Hemodiyaliz ile atılanlar. (25)

5- Kömür Hemoperfüzyon

Burada hastanın kanı filtreden geçmektedir. Toksinler bu filtredeki aktif kömür kartuşuna yapışırlar. Antikoagülasyon ve mekanik problem risklerine karşın hızlandırılmış toksik madde klirensi mevcuttur. Kısa etkili barbituratlar, non-barbiturat Sedatif hipnotiklerde, teofilin, salisilat, fenitoin, kloramfenikolde endikedir. Muayene bulguları ve ilaç düzeylerine göre karar verilmelidir (Tablo V) (25).

6- Plazmaferez

Adsorban madde ile yalnız plazma doğrudan temas etmektedir. Plazma proteinlerine sıkı bağlanmış toksinlerin uzaklaştırılmasında uygun bir yöntemdir.

7- Seri aktif kömür

Absorpsiyonu uzayan bazı ilaçlar göz önüne alınarak 12-24 saat süre ile her 4 saatte bir başlangıç dozunun 1/2'si verilerek seri aktif kömür uygulaması yapılabilir. Aktif kömürün, yalnız toksik maddeleri absorbe etmekle kalmadığı, aynı zamanda bazı maddeleri kan kompartmanından gastrointestinal boşluğa çektiği de gösterilmiştir. Tam mekanizmalar belli değildir. Özellikle teofilin, fenobarbital, karbamazepin, benzodiazepinler, salisilatlar, trisiklik antidepresanlar, fenotiazinler, fenitoin ve tegretol alımında bu ilaçların yarılanma sürelerini kısaltmaktadır. Bu nedenle gastrointestinal sistemin diyaliz edici (temizleyici) denmektedir.

Karbamazepin, Barbiturat, Dapson, Kinin, Teofilin, Salisilat, Amanita, Falloiden, Digoxin,

Fenilbutazon, Fenitoin, Satalol, Piroksikan gibi maddelerde seri aktif kömürün faydalı olduğu gösterilmiştir (24).

III- ANTİDOT VERİLMESİ

Spesifik antidotlar, belirli toksinleri çeşitli biyokimyasal yollarla zararsız hale getiren maddelerdir. Bu maddeler, toksinlerin türü kesin olarak belirlenmedikçe kullanılmamalıdır. Antidotların listesi Tablo VI'da verilmiştir (5,10,19,25).

IV- DESTEKLEYİCİ TEDAVİ

- 1- Hastanın ağrısı morfin veya dolantin ile giderilmelidir.
- 2- Hastanın asit-baz ve mayi durumu düzeltilmelidir.
- 3- Vücut ısısı normal düzeylerde tutulmalıdır.
- 4- Aç bırakılmamalıdır. En kısa sürede ağızdan beslenmelidir.
- 5- Hiperaktivite mevcut ise sedatize edilmelidir.
- 6- Konvülsiyonlar kontrol altına alınmalıdır.
- 7- Hipo veya hiperglisemi düzeltilmelidir.
- 8- Hipoksi, solunum depresyonu mevcutsa hava yollarının açıklığı sağlanmalı, yapay solunum aygıtları ile oksijen verilerek solunum devam ettirilmelidir.
- 9- Yüksek ateş için soğutucu yataklar kullanılmalıdır.
- 10- Hipo ve hipertansiyon ile mücadele edilmelidir.
- 11- Özellikle hayatı tehdit eden aritmiler uygun ilaçlarla tedavi edilmelidir.

Destekleyici tedavi çok önemlidir. Zehirlenmiş hastaların yalnız %5'inde spesifik antidotlar ile klinik seyir etkilenebilmektedir (7). Zehirlenme karşısında mutlaka Zehir Danışma Merkezleri ve kitaplara başvurulmalıdır.

YAPILMASI GEREKENLER (23)

- **Kaza sonucu toksik madde içildiğinde yapılması gerekenler:**
 - Zehirlenme merkezi'ne danışın.
 - Sosyal hizmetlere danışın.
 - Mümkünse eski dosyayı inceleyin.
- **Bilerek toksik madde içildiğinde yapılması gerekenler:**
 - Yukarıdakilerin tümü
 - Psikiyatri konsültasyonu
 - 24 saat gözetim
 - İntihar girişimine karşı önlemler

- **Zehirlenme ile getirilen bebeklerde cinayet teşebbüsü/çocuk istismarından kuşku kullanılması gerekir. Kuşku var ise:**

- Yukarıdakilerin tümü (İntihara yönelik olanlar dışında).

- Anne-baba ziyaretlerinin kısıtlanması düşünülmalıdır.

HASTALIKLARI TAKLİT EDEN TOKSİNLER (23,24)

Semptom ve Belirtiler	Muhtemel Toksin	Taklit Edilen Hastalık
Ketotik olmayan	Etanol	MCAD Eksikliği
Hipoglisemi		Glikojen Depo Hastalığı
Akut KC Yetmezliği	Parasetamol	İdiyopatik KC Yetmezliği
Hipoglisemi, Ketozis, SSS Depresyonu	Aseton Teofilin	Diabetik Ketoasidoz
SSS Depresyonu	Ecstasy	Febril
Ateş, Epilepsi		Konvülsiyon
Hipertermi, takipne, Ani başlayan semptomlar	Salisilatlar	Pnömoni

ZEHİRLENME ÖNLEME METODLARI (33-35)

I- Paketleme ve saklama

II- Zehir etkisinin kontrolü

III- Çevrenin düzenlenmesi

- a. Zehirlerin evin dışında saklanması
- b. Ürünlerin emniyetli depolama ve kullanılması
- c. Çevrenin düzeltilmesi
- d. Etkin kontrol (gözlem)
- e. Sosyal, psikolojik ve ekonomik faktörlerin değişmesi

IV-Eğitim

- a. Farkında olmayı arttırmak
- b. Bilgiyi arttırmak
- c. Tavrı ve davranışları değiştirmek

Tablo 5: Kömür hemoperfüzyonu ile atılan toksinler

Toksin	Kömür Hemoperfüzyon Gerektiren Düzeyler
Amitriptilin	Bulgu ve belirtilere bağlı
Kloral Hidrat	250 mg / dl
Dijitoksin	Antidot tedavisiyle birlikte 50 ng/ ml
Digoxin	Antidot tedavisiyle birlikte 15 ng / ml
Etklorvinil	150 ug / ml
Glutetimid	40 mg / dl
Metakualon	40 ug / ml
Nortriptilin	Bulgu ve belirtilere bağlı
Pentobarbital	50 mg /L
Fenobarbital	100 mg /L
Teofilin	Akut aşırı alımda 100 ug /ml Kronik aşırı alımda 60 g / ml

Tablo 6: Antidotlar

Toksik Madde	Antidot
Asetaminofen	N.Asetilsistein
Antikolinergik Maddeler	Fizostigmin
Antihistaminikler	
Atropin	
Fenotiazinler	
Trisiklik antidepresanlar	
Antikolinesteraz Organofosfatlar	Pralidoksimklorid, Atropin
Alkolik (Mental durumu bozuk)	Tiamin
Ağır metaller	BAL (Dimerkaprol)
Benzodiazepinler	Flumazenil
Beta adrenerjik blokörler	Glukagon
Demir	Deferoksamin
Diğeraller	Fab antidoitlar (Digibind)
Etilen glikol	Etanol (4. Metil Pirazol)
Fenotiazinler	Difenhidramin, Benzotropin
Fluorid	Kalsiyum glukonat
Isoniazid	Pridoksin
Karbomatlar	Atropin, Pralidoksim Klorid
Kalsiyum Kanal blokörleri	Kalsiyumklorid, Kalsiyum glukonat, Glukagon
Karbon monoksit	Oksijen, Hiperbarik oksijen
Metanol ve Etilen glikol	Etanol, Folat, Tiamin, Fomepizol
Methemoglobinemik ajanlar	Metilen mavisi
Siyanid	Amil nitrit, Sodyum Tiosulfat
Sulfonilüreler	Oktreotid
Trisiklik Antidepresanlar	Sodyum bikarbonat
Warfarin	Vitamin K

- V- Kişisel danışmanlık
- VI- Grup Eğitimi
- VII- Kaynak, afiş ve materyaller
- VIII- Posta evrak
- IX- Yoğun medya kampanyaları

Amerikan Pediatri Akademisi, okul çocuğu olan ailelere aşağıdaki önerilerde bulunmaktadır (36):

1. Evde İpeka şurubu bulundur.
2. Ev etrafında bulunabilecek zehirli bitki ve mantarlar için kontrol yap.
3. Evdeki ilaç ve toksin maddeleri kontrol et.
4. Uygun depolama yap.
5. Toksik ev ürünleri ve ilaçları düzenle ve uygun sakla.
6. Çocukların açamayacağı dirençli kaplar kullan.
7. Zehir Danışma Merkezi'nin telefon numarası olan etiketi telefonuna yapıştırır.

KAYNAKLAR

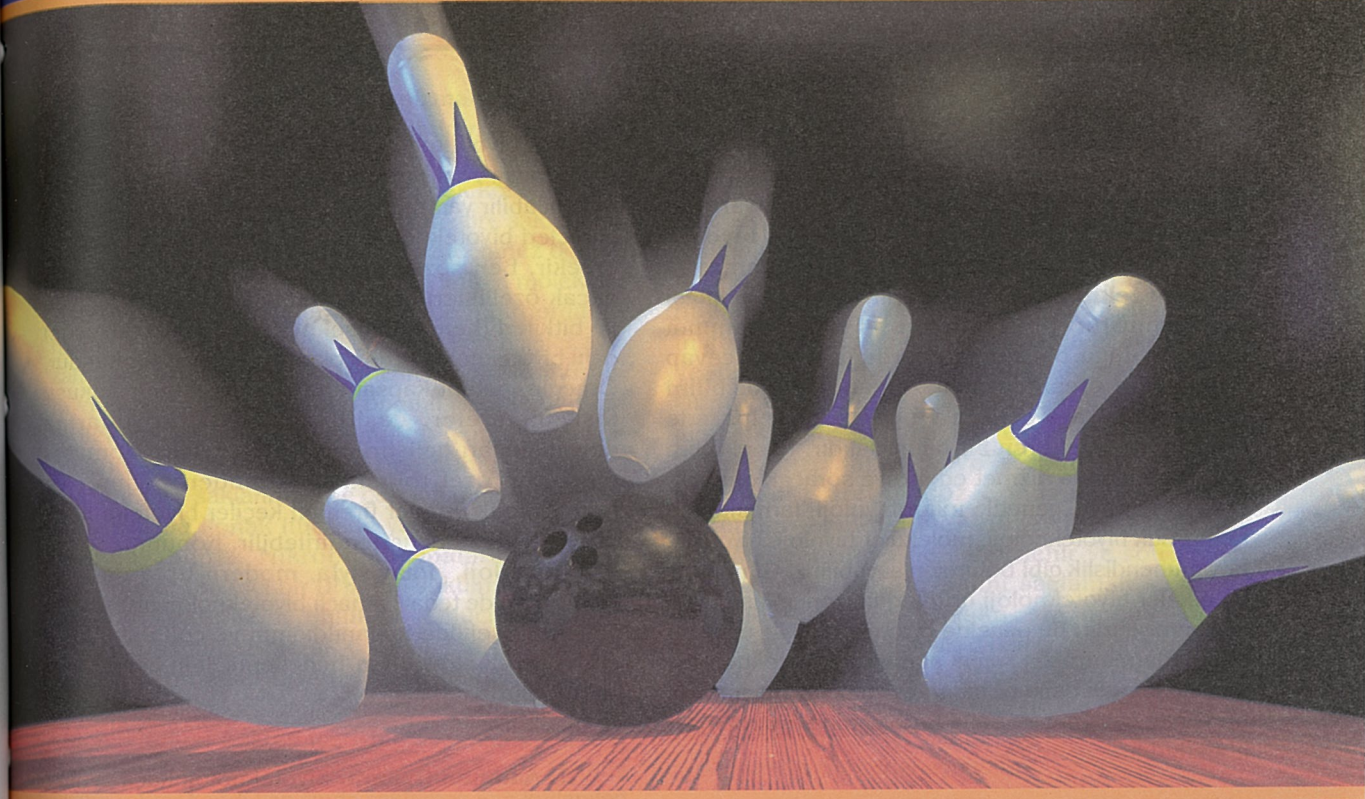
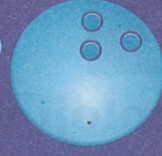
- 1- 10 Leading causes of injury Deaths, United States. 1999-2000 All Races Both sexes. <http://www.webapp.cac.gov/cgi-bin/broker.exe>.
- 2- TC. Başbakanlık Devlet İstatistik Enstitüsü Ölüm İstatistikleri. 1998; 65
- 3- 10 Leading causes of nonfatal injury. United States. 2001. All races. Both sexes Disposition: All cases. <http://www.webapp.cdc.gov/cgi-bin/broker.exe>.
- 4- Litovitz TL, Klein-Schwartz W., Caravati EM., Younis J., Crouch B., Lee S 1998 Annual report of the American Association of poison control centers Toxic Exposure surveillance system. Am. J. Emerg Med. 1999;17:435-487
- 5- Rodgers GC., Matyunas NJ., Poisonings Drugs, chemicals and plant. In Nelson Textbook of Pediatrics. 16 th. Edited by Behrman RE., Kliegman RM., Jenson HB. Philadelphia. WB. Saunders Company. 2000.p.2160.
- 6- Powers KS. Diagnosis and Management of Common Toxic Ingestions and inhalations. Pediatric Annals 2000;29:330-342
- 7- Fortenberry JD and Mariscalco MM: General Principles of Poisonings. Third Ed. Oski FA: Pediatrics. Principles and practice of pediatrics. Edited by Mc Millan JA., De Angelis CD., Feigin RD., Warshaw JB. Philadelphia. J.B. Lippincott. Company. 1999;491:617-636.
- 8- Hıncal F., Hıncal AA., Müftü Y., Sarıkayalar F., Özer Y., Çevik N., Kınık E. Epidemiological aspects of childhood poisoning in Ankara. A 10 Year survey. Human Toxicol 1987;6:147.
- 9- Andıran N., Sarıkayalar F. Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesinde son 6 yılda izlenen Akut Zehirlenme Vakaları. Katkı Pediatri Dergisi. 2001;22:396-408
- 10- Osterhoudt KC., Shannon M., Henretig FM: Toxicologic Emergencies. Textbook of Pediatric Emergency Medicine Fourth Ed edited by GR. Fleisher and S. Ludwig. Philadelphia. Lippincott Williams – Wilkins. 2000; 887-942.
- 11- Eddleston M. Patterns and problems of deliberate self-poisonings in the developing world. Q J Med 2000;93:715-731
- 12- Murray CJL., Lopez AD. The global burden of disease : a comprehensive assesment of mortality and disability from diseases, injuries and risk factors in 1990 and projected to 2020. (global Burden of Disease and injury series. Volume I). Cambridge MA., Harvard School of Public Health. 1996.
- 13- Murray CJL., Lopez AD. Global Burden of Disease. Study-Summary. Lancet 1997;348:1269-1276
- 14- Murray CJL, Lopez AD. Global Health statistics. A Compendium of incidence, prevalence and mortality. Estimates for over 200 conditions. (Global burden of disease and injury series, volume II). Cambridge MA, Harvard School of Public Health and WHO- 1996.
- 15- Yusuf HR, Akhter HH, Rahman MH., Chowdhury MK, Roach RW. Injury-related deaths amongst women aged 10-50 years in Bangladesh. 1996-1997. Lancet 2000;355:1220-1224
- 16- Jacobsen D., Frederichsen PS., Knutsen KM., Sorum Y., Talseth T., Odegaard OR. Clinical course in acute self-poisoning a prospective study of 1125 consecutively hospitalised adults. Hum. Exp. Toxicol. 1984;3:107-116
- 17- Poud SM, Lewis-Driver DJ., Williams GM., Green AC., Stevenson NW Gastric emptying in acute overdose : a prospective randomised controlled trial. Med J. Aust. 1995;163:345-349
- 18- Bailas MC, Reid PG, Beck P etal. Changing-patterns of self poisoning in a UK health district. Q J Med. 1996;89:893-901


- 19- Bates N., Edwards N., Roper J., Volans G. Paediatric Toxicology. Handbook of poisoning in children. Mac. United Kingdom. Millan Reference Ltd.(1997:1-51).
- 20- Barkin RM. Toxicologic Emergencies. Pediatric Annals. 1990;19:629-633
- 21- Haddad LM. The Emergency management of poisoning. Pediatric Annals. 1987;16:900-912
- 22- Tenenbein M. General management principles for poisoning. In Pediatric Emergency Medicine. Concepts and clinical practice. Edited by Barkin RM et al. St Louis Baltimore. Mosby Year Book. 1992;463.
- 23- Randy P. Toksikoloji. Pediatri Akut Bakım. Lieh-Lai MW., Ling-Mc George KA., Asi-Baustisto Mc., Reid C tarafından yazılmış Philadelphia Lippincott Williams- Wilkins. 2001;116
- 24- Riordan M., Rylance G., Berry K. Poisoning in children I : General Management. Arch. Dis Child 2002;87:392-396
- 25- Willey II JF : Toksikoloji. Klinik Pediatri El Kitabı içinde. Schwartz NW. tarafından hazırlanmış. Philadelphia. Williams and Wilkins. 1995;663
- 26- Wasserman GS., Mydler TT., Sharma V. Specific Toxins. In Pediatric Emergency Medicine. Concepts and Barkin RM et al. St Louis, Baltimore- Mosby Year Book. 1992;471
- 27- American Academy of Clinical Toxicology and European Association of Poisons Centers and Clinical Toxicologist. Ipecac Syrup. J. Toxicol Clin Toxicol. 1997;35:699-709
- 28- Boehnert MT., Lewander WJ., Gandreault P., Lovejoy F H. Advances in Clinical Toxicology. Pediatric Clinics of North America.1985;32:193-211
- 29- American Academy of Clinical Toxicology and European Association of Poisons Centers and Clinical Toxicologists. Gastric Lavage. J. Toxicol Clin. Toxicol. 1997;35:711-719
- 30- American Academy of Clinical Toxicology and European Association of Poisons Centers and Clinical Toxicologists. Single-dose activated charcoal. J. Toxicol. Clin. Toxicol. 1997;35:721-741
- 31- American Academy of Clinical Toxicology and European Association of Poisons Centers and Clinical Toxicologists. Cathartics. J. Toxicol Clin. Toxicol. 1997;35:743-752
- 32- American Academy of Clinical Toxicology and European Association of Poisons Centers. Whole Bowel Irrigation. J. Toxicol Clin Toxicol. 1997; 35: 753-762
- 33- Sarıkayalar F. Çocuklarda Zehirlenmelerin Önlenmesi. Katkı Pediatri Dergisi 2001;22(4):541-551
- 34- Wiseman H. Prevention of Poisoning in Children. In Pediatric Toxicology Handbook of Poisoning in Children. Edited by Bates N., Edwards N., Roper J. Volans G. United Kingdom. Mac Millan Reference Ltd. 1997;40-51
- 35- Woolf Ad., Saperstein A and Forjuoh S. Poisoning prevention knowledge and practices of parents After a Childhood Poisoning Incident. Pediatrics 1992;90:867-870
- 36- Committee on Accident and Poison Prevention. American Academy of Pediatrics. Tapp The Injury Prevention Program. Elk grove village LL. American Academy of Pediatrics.1989.

Suprax®

Sefiksim

Günde Tek Doz



 Fujiwara Pharmaceutical Co., Ltd.
Osaka, Japan
tarafından geliştirilmiştir.

Ruhsat sahibi ve üretim yeri

**Eczacıbaşı İlaç
Sanayi**

Daha fazla bilgi için kuruluşumuza başvurunuz.

Eczacıbaşı İlaç Pazarlama

Büyükdere Cad. Ali Kaya Sokak No: 7 Levent 34394 İstanbul

Danışma ve Bilgi Hattı: 0800 211 70 67

www.eip.com.tr

 Eczacıbaşı

Sefuroks[®]

Sefuroksim aksetil

KISA ÜRÜN BİLGİSİ: FORMÜLÜ:

Her tablette, Sefuroksim aksetil 250 mg
sefuroksime eşdeğer miktarda.

FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ:

Sefuroks (sefuroksim aksetil) tablet, oral yoldan etkili, sefalosporin sınıfı, geniş spektrumlu bir antibiyotiktir. Bileşiminde, beta-laktam halkasının (7) pozisyonunda metoksiminno grubu taşımasıyla diğer sefalosporinlerden ayrılır, sefuroksim bakterisit bir antibiyotiktir. Bakterisit etkisini, bakterilerin hücre zarında mono-peptid sentezini inhibe ederek gösterir. Sefuroks, beta-laktamaz yapan suşlar içinde olmak üzere, bir çok Gram-pozitif ve Gram-negatif bakteri üzerinde etkilidir. Bunlar arasında, Gram-pozitif bakteriler grubundaki penisilnaz yapan ve yapmayan *Staphylococcus aureus* ve *Staphylococcus epidermidis* suşları, *Staphylococcus*, alfa hemolitik ve beta-hemolitik streptokoklar, *Streptococcus pneumoniae* suşları, gram-negatif bakteriler grubundaki enterobacteriaceae türleri (*Citrobacter diversus*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter aerogenes*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Providencia stuartii*, *Salmonella* ve *Shigella* suşları) bulunur. Ayrıca, *Haemophilus influenzae* (ampisiline dirençli suşlar da içinde olman üzere) ve *Haemophilus parainfluenzae* türleri de sefuroksime duyarlıdır. Sefuroksimin, in vitro koşullarda *Neisseria gonorrhoeae* (penisilnaz yapan ve yapmayan suşları), *Neisseria meningitidis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Staphylococcus agalactiae*, *Branhamella catarrhalis*, *Morganella morganii*, *Proteus inconstans*, *Providencia rettgeri*, anaerob bakterilerden *Bacteroides*, *Clostridium*, *Fusobacterium*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Propionibacterium* türlerinin bazılarına karşı etkili olduğu gösterilmiştir. ENDİKASYONLARI: Sefuroks, sefuroksime duyarlı bakterilerin neden olduğu şu enfeksiyonlarda endikedir. • Tonsil ve Farenjit • Orta Kulak İltihabı • Alt Solunum Yolu Enfeksiyonları • İdrar Yolu Enfeksiyonları • Deri Enfeksiyonları KONTRENDİKASYONLARI: Sefuroks, sefalosporin grubu antibiyotiklere karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir UYARILAR/ÖNLEMLER: Sefuroks tedavisine başlamadan önce, hastanın sefalosporin grubu antibiyotiklere karşı aşırı duyarlılığının olup olmadığı dikkatle araştırılmalıdır. Diğer sefalosporinler gibi Sefuroks'un da, penisiline alerjisi olan hastalarda dikkatle kullanılması önerilir. Sefuroks tedavisi sırasında bir aşırı duyarlılık reaksiyonu ile karşılaşıldığında, tedavi kesilmeli ve gereken önlemler (antihistaminikler, vazopresörler ya da kortikosteroidler) alınmalıdır. Diğer geniş spektrumlu antibiyotiklerde olduğu gibi, Sefuroks da barsak florası üzerindeki etkisiyle pseudomembranoz kolite neden olabilir. Bu yüzden, tedavi sırasında ishale yakalanan hastalarda gerekli kontroller yapılmalı ve önlemler alınmalıdır. Standart laboratuvar testlerinde, sefuroksimin herhangi bir karsinojenik ya da mutajenik etkisi saptanmamıştır. Hayvan deneylerinde, sefuroksimin üreme üzerinde herhangi bir olumsuz etkisine rastlanmamış olmasına rağmen, gerekli olmadıkça gebelerde kullanılmamasından kaçınılmalıdır. Sefuroksim, anne sütüne geçtiğinden, emziren annelerde, tedavi boyunca emzirmeye ara verilmesi önerilir. YAN ETKİLER/ADVERS ETKİLER: Sefuroks, iyi tolere edilir. Görülen yan etkiler, genellikle hafif ve geçicilerdir, tedavinin kesilmesini



sağlıklı bir yaşam için katedilen mesafe...

gerektirmezler. En sık görülen yan etkiler, bulantı, kusma ve vajinittir. Deride döküntü, kaşıntı, baş ağrısı, baş dönmesi ve hastaların %1'inden daha azında görülmüştür. Laboratuvar D. Sefuroks ile tedavi edilen hastaların %1,0-2,0'inde SGO ve LDH değerlerinde geçici yükselmeler, eozinofil ve pozitif C testi görüldüğü bildirilmiştir. Tablet kırılarak ya da yutulduğunda, özellikle çocuklarda, ağızda uzun süreli acı bırakığı bildirilmiştir. BEKLENMEYEN BİR ETKİ GÖRÜLDÜ DOKTORUNUZA BAŞVURUNUZ. İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ VE ETKİLEŞİMLER: Probenesid, sefuroksim ile birlikte kullanıldığında sefuroksimin kan düzeylerinin yükselmesine neden olur. Sefuroksim aminoglikozidlerle birlikte kullanıldığında, bazı bakterilerle (Enterobacter, Escherichia coli, Klebsiella, Proteus mirabilis, marcescens) aditif ya da sinerjik etki gösterdiği bildirilmiştir. Sefuroks, aminoglikozidlerle ve belirli sefalosporinlerle kullanıldığında, nefrotoksik yan etkilerin ortaya çıkma riski artabilir. Sefuroks, diüretiklerle birlikte kullanıldığında böbrek ile ilgili etkilerin görülme riski artabilir. KULLANIM ŞEKLİ VE DOZU: 6 yaşından küçük çocuklarda, önerilen günlük oral doz 250 mg'dur. 12 yaşından küçük çocuklarda Sefuroks, 12 saate bir 2 tablete (500 mg) çıkarılabilir. Komplikasyonsuz idrar yolu enfeksiyonları için orta kulak iltihabı için enfeksiyonları 2 x 125 mg/gün dozuyla tedavi edilirse de, glomerülonefrit enfeksiyonlarının tedavisinde önerilen doz 250 mg/gündür. 12 yaşından küçük çocuklarda Sefuroks, 12 saate bir 125 mg olarak kullanılmalıdır. Sefuroks'un orta kulak iltihabı tedavisinde 2 yaşından küçük çocuklarda 12 saate bir 125 mg, 2-6 yaş arasındaki çocuklardaysa 12 saate bir 250 mg olarak uygun olarak önerilir. Tedavi süresi, enfeksiyonun ağırlığına ve türüne bağlıdır. Genelde tedaviye ateş düştükten yaklaşık 48-72 saat devam edilmelidir. Beta-hemolitik streptokok enfeksiyonlarında, romatizmal ateş ve glomerülonefrit riskini en aza indirmek için, tedavi süresi 10 gün sürdürülmesi uygundur. Kronik idrar yolu enfeksiyonlarında tedaviye birkaç hafta devam edilmesi gerektirir. Kreatininklirenisi 20 mL/dakikanın üzerinde olan hastalarda, her 12 saatte bir doz ayarlamasına gerek yoktur. Kreatinin klirenisi 10 mL/dakikanın altında olduğu hastalarda, böbrek yetmezliği durumunda, enfeksiyonun ağırlığı ve mikroorganizmanın duyarlılığına göre önüne alınarak, dozun miktarı ya da uygulama aralıkları ayarlanmalıdır. DOZ AŞIMI: Sefalosporinlerin aşırı dozları böbrek yetmezliğine neden olabilir. İritasyonlara bağlı konvülsiyonlara yol açabilir. Sefuroksim düzeyleri hemodializ ya da peritoneal dializ ile düşürülebilir. Doktorla danışmadan kullanılmamalıdır. Çocukların ulaşamayacağı yerlerde ve ambalajlarda saklayınız. Oda ısısında saklanmalıdır. TİCARİ TAKDİM ŞEKLİ VE AMBALAJ MUHTEVASI: Sefuroksim aksetil 250 mg sefuroksime eşdeğer miktarda Sefuroksim aksetil içeren 10 ambalajlarda %18 KDV'li PSF; 15,353,500 TL. (Kasım 2002 itibarıyla) PİYASADA MEVCUT DİĞER FARMASÖTİK DOZAJ ŞEKLİ: Sefuroks 125 mg 50 ml süspansiyon %18 KDV'li PSF; 13,500,000 TL. Sefuroks 125 mg 100 ml süspansiyon %18 KDV'li PSF; 25,850,000 TL. 125 mg sefuroksime eşdeğer miktarda Sefuroksim aksetil içeren 10 tabletlik ambalajlarda %18 KDV'li PSF; 7,500,000 TL. (Kasım 2002 itibarıyla) • Ruhsat tarihi: 2.12.1991 • RUHSAT NO: 158144 REÇETE İLE SATILIR.

Ruhsat sahibi ve üretim yeri
**Eczacıbaşı İlaç
Sanayi**

Daha fazla bilgi için kuruluşumuza başvurunuz.
Eczacıbaşı İlaç Pazarlama
Büyükdere Cad. Ali Kaya Sokak No: 7 Levent 34394 İstanbul
Danışma ve Bilgi Hattı: 0800 211 70 67
www.eip.com.tr

Bu broşürün telif hakları
Eczacıbaşı İlaç Pazarlama'ya aittir.
Başka kişi ve kuruluşlar tarafından aynen ya da
değiştirilerek kullanılamaz.

Eczacıbaşı

PEN-OS®

(Benzatin fenoksümetil penisilin)

Akut Tonsillofarengit Tedavisinde



Mert Sandalci koleksiyonu
Kireçburnu/İstanbul

BİR DÜNYA KLASİĞİ

Pen-OS 400 ve 750 Oral Süspansiyon Pen-os 1000 Tablet. **FORMÜLÜ:** Her ölçekte 400.000 IU veya 750.000 IU Benzatin fenoksümetil penisilin. Her tablette 1.000.000 IU Benzatin fenoksümetil penisilin. **FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ:** Pen-OS enfeksiyon bölgesinde bakterilerin hücre duvarı sentezini inhibe ederek bakterisit etki gösterir. **ENDİKASYONLARI:** Duyarlı bakterilerin yol açtığı enfeksiyonların tedavisinde kullanılır. Tedavi edici olarak, Streptokoksik enfeksiyonlar, pnömokoksik enfeksiyonlar, penisiline duyarlı stafilokoksik enfeksiyonlarda kullanılır. Koruyucu olarak, akut romatizma hastalığı profilaksisinde, konjanital veya romatizmal kalp kapağı bozukluklarında bakteriyel endokardite karşı kullanılır. **KULLANMA ŞEKLİ VE DOZU:** Erişkinlerde günlük doz 50.000 IU/kg., çocuklarda ise 80.000-100.000 IU/kg'dır. **YAN ETKİLER/ADVERS ETKİLER:** Bazı hastalarda görülebilen hafif diyare genellikle tedavinin kesilmesini gerektirmez. Anafilaksi, ürtiker, ateş yükselmesi, eklem ağrısı, anjionörotik ödem, eritema multiforme ve ekzfoliyatif dermatit gibi alerjik reaksiyonlar daha seyrekdir ve genellikle paranteral penisilin tedavisi sırasında görülenlere oranla daha hafif seyredir. **İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ VE DİĞER ETKİLEŞİMLER:** Eş zamanlı olarak kullanılan antiflojistik, antiromatizmal ve antipretik ilaçlarla (özellikle indometasin, fenilbutazon, yüksek doz salisilat) vücuttan dışarı atılmanın kompetatif inhibisyonu dikkate alınmalıdır. **KONTRENDİKASYONLARI:** Penisiline aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalarda kullanılmamalıdır. **UYARILAR/ÖNLEMLER:** Tedavi sırasında alerjik bir durum görüldüğünde ilacın alınmasına son verilmelidir. Stafilokoksik enfeksiyonların tedavisinde bakteri duyarlılığı testleri gerekli olabilir. **TİCARİ TAKDİM ŞEKLİ VE AMBALAJ MUHTEVASI:** Süspansiyonun her ölçüğünde (5mL) 400.000 IU veya 750.000 IU fenoksümetil penisilin içerir 80 mL'lik ambalajlarda ve 24 tabletlik blisterlerde. Penos 1000 Tablet: 13.899.000 TL (18 Kasım 2002 itibarıyla). Ruhsat no: 141/61. Ruhsat tarihi: 30.03.1987. Penos 400 Süsp., 5.828.000 TL (18 Kasım 2002 itibarıyla). Ruhsat no: 138/18. Ruhsat no: 20.02.1986. Penos 750 süsp., 10.166.500 TL (18 Kasım 2002 itibarıyla). Ruhsat no: 178/74. Ruhsat tarihi: 27.06.1996. Reçete ile satılır.



Kod No: 2003108 Biochemie, Penos,



Biochemie, Ges. m.b.H. Kundi, Avusturya tarafından geliştirilmiştir.

Ruhsat sahibi ve üretim yeri

Eczacıbaşı İlaç Sanayi

Daha fazla bilgi için kuruluşumuza başvurunuz.

Eczacıbaşı İlaç Pazarlama

Büyükdere Cad. Ali Kaya Sokak No: 7 Levent 34394 İstanbul

Danışma ve Bilgi Hattı: 0800 211 70 67

www.eip.com.tr

İİEczacıbaşı

DNA teknolojisine dayanan mikroorganizmaların (çokça genetik modifiye E.Coli) kullanıldığı yüksek kapasiteli fermentörlerde teşhis ve tedavi amaçlı biyolojik moleküller (insülin, büyüme faktörleri, enzimler, vb.) üretilmektedir. Memeli hücrelerden hazırlanan hibrid hücreler ile benzer ürünler (insülin, enzimler ve özellikle monoklonal antikolar) üretilmektedir (hibridoma teknolojisi). Monoklonal antikolar uzun yıllardır tanı kitlerinde teşhis amaçlı çok spesifik tanıma kabiliyetine sahip ligandlar olarak kullanılmaktadır. Bu tekniklerle üretilen monoklonal antikoların ilaç olarak kullanımı çok çarpıcı bir gelişmedir. Monoklonal antikoların ilaç olarak kullanımının çok hızlı artacağı ve özellikle "kişisel" tedavinin bu şekilde başarılabacağı ifade edilmektedir. Transgenik hayvanlar öncelikli olarak deneysel tıpta hem hastalıkların temelini araştırılması hem de tedavisi için gittikçe yaygın bir şekilde kullanılır hale gelmiştir. Transgenik hayvanlar ile (özellikle keçiler) çeşitli protein esaslı ilaçların sentezi biyotek firmalarının üretim programları içindedir. Transgenik bitkilerin de benzer şekilde kullanımı, henüz deneme safhasında olsa da, hızla gerçekleşecek hedefler arasındadır. Bir Amerikan firması, monoklonal antikor fragmanını sentezleme kabiliyetine sahip mozayik virüsü ile enfekte edilmiş tütün bitkisini tarlada çoğaltıp, üretim yapmaktadır.

H. Asuman Özkara: Tedavi amacı ile kullanılan biyoteknoloji ürünleri nelerdir?

Türkan Eldem: Biyoteknolojik yöntemlerle antibiyotik üretimi ilaç endüstrisinde uzun yıllardan beri kullanıldığından, ilaç endüstrisi modern bilgi ve teknoloji ile gelişen biyoteknolojiden öncelikle ve hızla etkilenen endüstri dalları arasında yer almıştır. 1979 yılında rekombinant DNA teknolojisi ile üretilen insülin, tedaviye sunulan ilk rekombinant peptit/protein yapıdaki ilaçlar arasında bulunmaktadır. Sayıları çok hızlı artış gösteren rekombinant ilaçlar, aynı zamanda modern biyoteknolojinin ilk endüstriyel ürünlerindedir. Günümüzde biyoteknoloji alanında pazar payı gittikçe artan biyoteknoloji kökenli ilaçlar canlı organizmalar, biyolojik sistemler veya bunların türevlerinin kullanıldığı modern biyoteknolojik yöntemlerle üretilmekte, yeni ilaç moleküllerinin keşfi için canlı sistemler veya bunlardan elde edilen bilgilerin temel alındığı yeni araçlar araştırılmaktadır. Şu anda ABD'de biyoteknolojik yöntemlerle üretilerek, tedavide kullanılan ilaç sayısı 100 civarında olup, bunların büyük bir kısmı Avrupa Birliği ülkelerinde de ruhsatlardır. Klinik tedavide kullanılan bu ilaçlar arasında rekombinant peptitler/proteinler (hormonlar,

enzimler, büyüme faktörleri, sitokinler, interferonlar, pıhtılaşma faktörleri), monoklonal antikolar, rekombinant aşilar, oligonükleotid yapıda gen kökenli ilaçlar ve hücre tedavisi ürünleri yer almakta olup bu ilaçların bir kısmı Tablo 1'de gösterilmektedir (1).

H. Asuman Özkara: Tedavi alanında geliştirilmekte olan diğer ürünler nelerdir?

Türkan Eldem: Tedavi alanında geliştirilmekte olan çok sayıda biyoteknoloji kökenli yeni ilaç bulunmaktadır. ABD'de 350'nin üzerinde yerli biyoteknoloji kökenli ilacın klinik çalışmaları devam etmektedir. Bunlar arasında rekombinant aşilar, monoklonal antikolar, anjiogenez inhibitörler, interferonlar, koloni stimüle edici faktörler, insülin, büyüme faktörleri, sitokinler, rekombinant proteinler, rekombinant çözünür reseptörler, sinyal iletiminde etkili olan ilaçlar, immün modülatörler, hücre tedavisi ürünleri ve gen kökenli ilaçlar (gen tedavisi ürünleri ve oligonükleotid terapötikler) yer almaktadır (Tablo 2) (2).

Geliştirilmekte olan ilaçlar arasında gen tedavisi ürünleri en yoğun çalışmaların yapıldığı gruptadır. Şubat 2003 sonuna kadar bu ilaçlar ile başlatılmayan klinik gen transferi protokol sayısının 558'e ulaştığı bildirilmektedir. Başta monogenetik hastalıklar, kanser ve enfeksiyon hastalıkları olmak üzere çeşitli genetik hastalıkların tedavisi amacıyla geliştirilmiş olan bu ürünler, etkinlik ve güvenlilik açısından klinik fazda incelenmektedir. Gen tedavisi ürünlerinde gen aktarımının sağlanması için çoğunlukla farklı yapıda viral vektörler kullanılmaktadır. Ancak, 2003 yılı başında retroviral vektörler ile gen tedavisi uygulanan dokuz hastada ikisinde, uygulamadan üç yıl sonra viral vektöre bağlı lösemi gözlenmesi, bu vektörler ile güvenli uygulama sorusunu gündeme getirmiştir. Bu durum şu günlerde gen tedavisinde vektör seçimi, tasarım, üretiminde kalite güvencesinin sağlanması, klinik kullanımda emniyet ve iyi klinik uygulamaları (GC) ve gözlenen yan etkilerin bildirimi ile ilgili denetimlerin artırılmasına ve yasal düzenlemelerin tekrar gözden geçirilmesine neden olmaktadır. Viral vektörlerle başlatılmış olan diğer çalışmalar devam etmektedir, ancak retroviral vektör ile gen tedavisi çalışmaları bir süre için durdurulmuştur. Diğer taraftan viral vektörlere oranla daha düşük transfeksiyon etkinliğine sahip olan non-viral vektörlerin gelecekte gen tedavisinde kullanılma oranının artacağı bildirilmektedir. Şu anda klinik protokollerde kullanılma oranı % 18 olan non-viral vektörler, farmla lipit bileşiminden oluşan katyonik lipozom yapısını

Tablo 1: ABD ve AB ülkelerinde tedavide kullanılan biyoteknoloji kökenli ilaçlar

Rekombinant sitokinler	Rekombinant aşilar	
Alfatronol (rh-IFN-alfa-2b)	Ambirix (Hepatit A ve B; kombine aşı, r-HbsAg)	
Actimmune (r-IFN-gama-1b)	Epaxal-Berna (Lipozomal Hepatit B aşısı, virozom)	
Avonex (rh-IFN-beta-1a)	Hexavac (Hepatit B, difteri, boğmaca, tetanoz, polio, influenza; kombine aşı, r-HbsAg)	
Betaseron (r-IFN-1b)	HBV Aipro (Hepatit B aşısı, r-HbsAg)	
Beromun (rh-TNF-alfa)	Infanrix-Hexa (Hepatit B, difteri, boğmaca, tetanoz, polio, influenza; kombine aşı, r-HbsAg)	
Enbrel (r-TNF-IgG1 fragmanı)	Infanrix-Penta (Hepatit B, difteri, boğmaca, tetanoz ve polio; kombine aşı, r-HbsAg)	
Infergen (r-IFN-alfacon-1)	Infanrix-Hep B (Hepatit B, difteri, boğmaca ve tetanoz; kombine aşı, r-HbsAg)	
Intron A (r-IFN-alfa-2b)	Primavax (Hepatit B, difteri ve tetanoz; kombine aşı, r-HbsAg)	
Leukin (r-GM-CSF)	Procomvax (Hepatit B ve influenza tip B; kombine aşı, r-HbsAg)	
Neulasta (peg-r-filgrastim)	Triatrix-HB (Hepatit B, difteri, boğmaca ve tetanoz; kombine aşı, r-HbsAg)	
Pegasys (peg-r IFN-alfa-2a)	Twimrix (Hepatit A inaktive ve Hepatit B; kombine aşı, r-HbsAg)	
PegIntron A (peg-r-IFN-alfa-2b)		
Rebif (rh IFN-beta-1a)	Monoklonal antikorlar	
Virafeon (r-IFN-alfa-2b)	Campath (alemtuzumab; Mab)	
VirafeonPeg (peg-r-IFN-alfa-2b)	CEA-Scan (arcitumomab, Mab, HER-2)	
Virtron (rh-IFN-alfa-2b)	Herceptin (trastuzumab; Mab, HER-2)	
	Humaspect (votumunab, Mab, sitokeratin TAA)	
Rekombinant insülinler	LeukoScan (sulesomab, Mab fragmanı)	
Actraphane (rh-insulin)	Humira (adalimumab, Mab)	
Actrapid (rh-insulin)	Mabcampath (alemtuzumab, Mab, CD52)	
Humalog (r-insulin lispro)	Mabthera (rituximab, Mab, B CD20)	
Humulin (rh-insulin)	Orthoclone OKT3 (muromonab-CD3; Mab)	
Insuman (rh-insulin)	Simulect (basilizimab, Mab, THF-alfa)	
Lantus (r-insulin glargin)	Zenapaz (daclizumab, Mab)	
Novomix 30 (r-insulin aspart)		
NovoRapid (r-insulin aspart)	Hücre tedavisi ürünleri	
Optisulin (r-insulin glargin)	Apligraf (derigrafu-hücre tedavisi)	
	Carticel (otolog kondrosit-hücre tedavisi)	
Kan üzerinde etkili rekombinant ürünler	Rekombinant hormonlar	Rekombinant enzimler
Avtivase (alteplase, r-tPA)	Forcaltonin (r-salmon kalsitonin)	Cerezyme (r-beta-glukoserebrosidaz)
Benefix (nonacog alfa; rh-faktör IX)	Genotropin (somatropin, rh-GH)	Elitek (rasburikaz)
Helixate NexGen (octogog alfa; r-faktör VIII)	Glucagen (rh-glucagon)	Fabrazyme (rh-alfa-galaktozidaz A)
KoGENate-FS (r-faktör VIII)	Gonal-F (rh-FSH)	Fasturtec (r-ürat-oksidad)
Metalyse (tenecteplase, modifiye rh-tPA)	Humatrope (r-somatropin)	Pulmozyne (dornaz-alfa, r-DNase)
NovoSeven (eptacog alfa, rh-faktör VIIa)	Luveris (lutropin alfa, rh-LH)	Replagal (rh-alfa-galaktozidaz)
Rapilysin (reteplase, r-tPA)	Norditropin (somatropin, rh-GH)	Oncospar (peg-L-asparaginaz)
Refacto (morocotolog alfa; r-faktör VIII)	Nutropin (somatropin, rh-GH)	
Refludan (r-hirudin)	Osigarft (r-kemik morfojenik proteini)	Rekombinant proteinler
Tenecteplase (modifiye r-tPA)	Ovitrelle (RH-CG)	Amevive (alefacept) dimerik füzyon proteini
	Puregon (rh-FSH)	Xigris (rh-aktif protein C)
Rekombinant hematopoetik büyüme faktörleri	Regranex (becaptermin, rh-PDGF)	Ontak (denileukin diftitox) füzyon proteini
Aranesp (darbepoetin, r-EPO)	Saizen (somatropin, rh-GH)	
Epogen (epoetin-alfa, r-EPO)	Serostim (somatropin, rh-GH)	
Neorecormon (epoetin-beta, rh-EPO)	Somavert (Pegvisomant)	
Nespo (darbepoetin alfa, r-EPO)		
Procrit (epoetin-alfa, r-EPO)		

Tablo 2: ABD'de klinik faz araştırmaları sürdürölen biyoteknoloji kökenli ilaçlar

İlacın ismi	Hastalık	Faz
Aastrom RepliCell System (Kök ve progenitör hücre karşımı) (Hücre tedavisi)	Kemoterapi sonrası kan ve immün sistemin güçlendirilmesi	Faz III
Adenovirus p53 (gen tedavisi)	Gliom/akciğer kanseri	Faz II
Aldurazyme (alronidaz; mukopolisakkaridoz-1)	Enzim tedavisi eksikliği	Faz III
Alferon N (interferon alfa n-3)	Kronik hepatit C	Faz III
Allovecin-7 (HLA-B7) (plazmid DNA/lipit kompleks) (gen tedavisi)	Melanom	Faz III
ALVAC-CEA-B7.1 (gen tedavisi)	Adenokarsinom	Faz I
BioByPass (VEGF) (gen tedavisi)	Terapötik anjiogenez	Faz I/II
CEAVac (Mab terapötik aşı)	Meme ve kolorektal kanser	Faz III
CTLA4 Ig (r-çözünür reseptör)	Immünesupresyon	Faz II
DCVax Beyin (otolog dendritik hücre) (hücre tedavisi)	Glioblastom multiform	Faz II
DCVax prostat (r PSMA içeren otolog dendritik hücre) (hücre tedavisi)	Hormon refrakter prostat kanseri	Faz III
HeliVax (H. Pylori aşısı)	H. pylori enfeksiyonları	Faz II
Fus-1/DOTAP/CHOL lipit kompleks	Akciğer kanseri	Faz I
Leuco (leucotropin; r GM-CSF)	Otolog periferel kök hücre transplantasyonu myeloid rekonstitüsüyonu	Faz III
Leukin (sargramostim; r GM-CSF)	İmmümodölatör	Faz III
Leuvecin (IL-2) (plazmid DNA/lipit kompleks) (gen tedavisi)	Prostat kanseri	Faz II
Pegsunercept (çözünür TNF-alfa reseptörü tip 1)	Romatoid artrit	Faz II
Op-1 (r-osteogenik protein-1)	Yeni kırıkların tedavisi, spinal füzyon	Faz II/III
Preos (rh-paratiroid hormon)	Postmenapozal osteoporoz	Faz III
Repifermin (keratinosit büyüme faktörü-2)	İnflamatuar barsak hastalığı	Faz II
Ph-VEGF165 gen tedavisi	Diyabetik nöropati	Faz I/II
Prosaptide (prosaptit; norpstimulan peptit)	Nöropatik ağrı	Faz II
r-insülin (inhalasyon)	Diyabet	Faz III
Spheramine (L-dopa salınımı gerçekleştiren immobilize retina pigment epitel hücre implantasyonu)	Parkinson hastalığı	Faz II
Taxoprexin (DHA-paklitaksel) lipit-ilac konjugatı (prodrug)	Kanser	Faz II
Tarceva (erlotinib)	Pankreas kanseri	Faz III
Tifacogin (doku büyüme faktörü inhibitörü)	Sewpsis	Faz III
TgAAVCF gen tedavisi (yetim ilac)	CFTR	Faz II

taşıyıcı sistemlerdir. Katyonik lipozomlar, gen aktarımı için tasarlanan plazmid DNA ile yük nötralizasyonuna bağılı kompleks oluşturmakta ve elde edilen plazmid DNA-lipid kompleksi farklı yollarla uygulanmaktadır. Bunun dışında gerek yeni katyonik lipitlerin sentezi, gerekse katyonik yapıda diğer taşıyıcı sistemlerin non-viral vektör olarak kullanılmaları için AR-GE çalışmaları sürdürölmektedir.

Geliştirilmekte olan gen-kökenli ilaçlardan oligonökleotit terapötikler (antisens oligonökleotit (AON), ribozim ve aptamerler), klinik faz çalışmaları sayıları hızla artan ilaçlar arasında yer almaktadır (Tablo 3) (3). Genellikle, 15-25 nükleotit uzunluğunda olan AON'ler, hibridize olacağı hedef proteinin mRNA'sına komplementer diziyeye

sahiptir. Oligonökleotit dizinin tasarımında hastaya neden olan proteinin ekspresyonunu inhibe etmesi için gerekli olan moleküler bilgilerden yararlanılarak mRNA'ya bağılanan ve/veya bağılandığında mRNA'yı parçalayan bir oligonökleotit yapı seçilmektedir. Aptamerler ise, üç boyutlu konformasyona sahip olan RNA oligonökleotitleridir. Aptamerlerin kombinatoryal kimya kapsamında yeni geliştirilmesi ve patentli bir yöntem olan SELEX (Systematic Evolution of Ligands of Exponential Enrichment) yöntemiyle yüksek sayıda oligonökleotit havuzu içinden hedef proteinle bağılanarak, hedef proteinin reseptörle etkileşmesine engel olmak üzere SELEX yöntemi ile bulunan ve yaşa bağılı m

Tablo 3: ABD’de tedavide kullanılan ve klinik araştırmaları sürdürülen oligonükleotid yapıda gen kökenli ilaçlar

İsmi	Yapısı	Hedef	Hastalık/Uygulama	Faz
Vitravene	AON (Fosforatıyoat)	IE2	CMV retinitisi/intravitreal	Tedavide
Affinitak	AON (Fosforatıyoat)	PKC-alfa	Kanser/intravenöz	Faz III
Alicaforsen	AON (Fosforatıyoat)	ICAM-1	Kron hastalığı/parenteral Psöriazis/topikal	Faz III
Angiozyme	Ribozim (RNA/DNA)	VEGFR-1	Kolorektal kanser/intravenöz	Faz II
CpG-Motif	AON (Fosfodiester)	İmmün stimülasyon	Allerji/subkütan	FazII
CpG-7909	AON (Fosfodiester)	İmmün stimülasyon	Hepatit B/subkütan Kanser/subkütan	Faz I/II
Genasens	AON (Fosforatıyoat)	Bcl-2	Multiple myeloma/intravenöz	Faz III
EPI-2010	AON (Fosforatıyoat)	Adenozin a1 reseptörü	Astım/aerol	Faz II
Heptazyme	Ribozim (RNA/DNA)	HCV	Hepatit C/intravenöz	Faz I/II
Herzyme	Ribozim (RNA/DNA)	HER2	Kanser/intravenöz	Faz I
Leaon	AON (lipozomal)	c-raf	Kanser/intravenöz	Faz I/II
Macugen	Aptamer (Peg-aptanib sodyum)	VEGF	Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu/intravitreal	Faz II/III
Resten-NG	AON (Morfolino)	c-myc	Restenozis/intravenöz	Faz II

dejenerasyonunda gözlenen anjiogenezin inhibisyonu için geliştirilmiş olan ilk aptamerik ilaç Macugen’dir. (Tablo 3).

AON, ribozim veya aptamerler kimyasal olarak fosfodiester bağlarını içermektedir. İn vivo koşullarda bulunan enzimlerle dayanıklı olmayan bu bağ yapısı, kimyasal yolla değiştirilerek ilacın stabilitesi artırılmaktadır. Tedaviye sunulan ilk AON olan Vitravene (Tablo 3), fosforatıyoat yapıda birinci jenerasyon ürünler arasında yer almaktadır. Birinci jenerasyon oligonükleotid ilaçların farmakokinetik özelliklerini değiştirmek, immünojenik özellikleri azaltmak ve çözünürlük sorunlarını gidermek için çalışmalar sürdürülmektedir. Bu amaçla yapı polietilenglikol (PEG) ile kimyasal yolla modifiye edilmektedir. ‘Pegilasyon’ olarak adlandırılan bu modifikasyon, rekombinant peptit yapıdaki ilaçlara da uygulanmaktadır (Tablo 1). Anti-VEGF aptameri olan Macugen’de yapısında PEG ile kimyasal modifikasyon içermektedir. Diğer tarafta, birinci jenerasyonda geliştirilen bazı AON’lerin içerdikleri CpG motifleri nedeniyle immün sistemde stimülasyona neden oldukları klinik çalışmalarda gösterilmiştir. Bu nedenle CpG motifi içeren AON’lerin aşı-adjuvan sistemleri olarak kullanılmaları için faz araştırmalarına başlanılmıştır. CMV retinitinin tedavisinde intravitreal kullanılan Vitravene dışında, farklı kimyasal yapıda üç AON Faz III, 20 oligonükleotit ise Faz II aşamadaki klinik protokollerde denenmektedir (Tablo 3).

Bugüne kadar biyoteknoloji kökenli ilaçlarla elde edilen sonuçlar, bu ilaçların formülasyon

tasarımlarının stabilite, farmakokinetik, immünojenik ve toksik özellikler açısından çok önemli olduğunu bir kez daha ortaya koymaktadır. 80’li yıllarda konvansiyonel dozaj şekilleri ile tedaviye sunulan biyoteknoloji kökenli ilaçların, bugün PEG – ilaç, lipit-ilac konjugatlar veya mikro-nanometre boyutunda kontrollü salım sistemler (lipozom, virozom, mikroküre, nanopartikül, lipit mikroküre) şeklinde klinik fazda incelendiği gözlenmektedir (Tablo 1-3). Biyoteknoloji kökenli ilaçlar bu kapsamda değerlendirildiğinde, özellikle farmasötik ürüne dönüştürülme aşamasında bir gelişim sürecine sahip olduğu görülmektedir. Bu süreç içinde, ilaç olma özelliği belirlenen biyoteknoloji kökenli etkin maddelerin, konvansiyonel dozaj şekillerinin veya kontrollü salım sistemlerinin farmasötik kalitede hazırlanmaları, etkin ve güvenli uygulamaları açısından en önemli aşamalar arasında bulunmaktadır. Bu çalışmalar ise, farmasötik biyoteknolojinin güncel AR-GE alanları arasındadır. Diğer tarafta, özellikle farmasötik biyoteknoloji kapsamında yapılan AR-GE çalışmaları incelendiğinde, gelecekte biyoteknoloji kökenli ilaçların sadece peptit/ protein veya oligonükleotit yapıdaki ilaçlarla sınırlı kalmayacağı anlaşılmaktadır. Vücutta ve canlı organizmalarda bulunan bir çok endojen maddenin ilaç olarak veya ilacın yapısını modifiye edecek potansiyel bileşenler şeklinde kullanılma olasılığı bulunduğundan, gelecekte yeni ürünlerin, yeni teknolojiler ile tedaviye sunulması gündemde olacaktır. Ayrıca malzeme bilimleri alanında geliştirilen yeni biyomateryaller, biyoteknoloji kökenli

ilaçların mikro/nanopartiküler taşıyıcı sistemler şeklinde tasarımında, yeni yardımcı maddeler olarak alternatifler sunmaktadır. Şu anda biyoteknoloji kökenli ilaçların kontrollü salım sistemlerinin geliştirilmesinde kullanılan polimer ve lipitlere, gelecek 10 yıl içinde karbohidratların, organ-hücre-organel hedeflendirmeyi sağlayan peptit ligantların, biyoaktif lipitlerin ve türevlerinin eklenme olasılığı oldukça yüksektir. Bu kapsamda lipit-ilaç konjugasyonu ile ön-ilaç tasarımı yapılmış olan ve faz araştırmaları sürdürülen DHA-paklitaksel, preklinik araştırmalardan klinik faza geçen ilk lipit-ilaç konjugatı olma özelliğini taşımaktadır (Tablo 2).

H. Asuman Özkara: Biyoteknoloji kökenli ürünlerin ruhsatlandırılması nasıl yapılmaktadır?

Türkan Eldem: İlaç etkin maddesi olarak biyoteknolojik yöntemlerle üretilen ve bir farmasötik dozaj şekli ile tedaviye sunulan biyoteknoloji kökenli ilaçların ruhsatlandırılması ve bunlarla ilgili yasal düzenlemeler ABD’de FDA (The Food and Drug Administration) tarafından, Avrupa Birliği ülkelerinde ise EMEA (The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products) tarafından yapılmaktadır. Makromoleküler yapı, üretim ve stabilite açısından konvansiyonel ilaçlardan çok farklı olan biyoteknoloji kökenli ilaçların ruhsatlandırılma kriterleri, konvansiyonel ilaçlardan farklıdır. Bu nedenle, AB komisyonu 1993 yılında biyoteknoloji ve ileri teknoloji ile üretilen farmasötik ürünlerin ruhsatlandırılmasını merkezi prosedürle yapma kararı almıştır. Merkezi prosedür ile ruhsat başvurusu biyoteknoloji ürünleri için zorunlu olup, EMEA tarafından 1995 yılından itibaren uygulanmaya başlanmıştır. Merkezi prosedür, AB’de bulunan ülkelere tek, tek başvuru yapılmasını engelleyerek, merkezi bir denetim oluşturmaktadır. Ayrıca, bu prosedür ile onay alan ilaç tüm AB ülkelerinde tedaviye sunulduğundan, ruhsatlandırma süreci hızlanmaktadır. AB komisyonu, AB dışındaki ülkelerden ithal edilecek ürünler için, ülke bazında iyi imalat uygulamaları (GMP) kapsamında karşılıklı anlaşma yapmaktadır. Anlaşma yaptığı ülkeler arasında ABD, Japonya, İsviçre, Kanada, Avustralya ve Yeni Zellanda gibi ülkeler yer almaktadır. Bu ülkelerde üretilen biyoteknoloji ürünleri, anlaşmalar gereği yine merkezi prosedür ile EMEA tarafından değerlendirilmekte ve onay alan ürünler AB ülkelerinde tedaviye sunulmaktadır. Bunun dışında, AB’ye aday ülkelerin ilaç ile ilgili yasal düzenlemelerinde AB mevzuatına uyumun sağlanması için, ülkelerin ilaçla ilgili idari otoriteleri ile AB komisyonu arasında işbirliği anlaşması (Collaboration Agreement of Drug Regulatory Authorities of European Union Associated Countries (CADREAC)) imzalanmıştır.

1999 yılında yürürlüğe giren bu anlaşma sonucunda AB’ye aday ülkelerde biyoteknoloji ürünleri zorunlu olarak merkezi prosedür ile ruhsatlandırılmaya başlanmıştır.

Ülkemizde, CADREAC prosedürü ile biyoteknoloji ürünlerinin ruhsatlandırılmasına 1 Ocak 2002 tarihinden itibaren başlanmıştır. Merkezi ruhsatlandırma prosedürünün başlaması T.C. Sağlık Bakanlığı, İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü’nün (İEGM) 1-2 Nisan 2001 tarihinde CADREAC’a tarafların katılımıyla ve üyeliğinin kabul edilmesi ile gerçekleşmiştir. Ağustos 2002 tarihinde ülkemizde biyoteknoloji ürünlerinin ruhsatlandırılması için yeni bir komisyon kurulmuştur. Kuruluşundan itibaren üye olarak görev yapmakta olduğum bu komisyon biyoteknoloji ürünlerinin ruhsat başvuru dosyalarını hazırlanmasında kullanılmak üzere yeni bir kılavuz hazırlamıştır. Bu kılavuz, Temmuz 2003 tarihinde onaylanarak, başta AB ülkeleri, ABD, Japonya, Kanada olmak üzere, birçok ülkede kullanılmaya başlanacak ortak teknik doküman (Common Technical Document; CTD) ile uyumlu olan bir yapıda hazırlanmış ve onay için İEGM’ye sunulmuştur. Ülkemizde biyoteknoloji ürünlerinin değerlendirilmesinde İEGM’nin CADREAC kapsamında yayınladığı kriterlerin yanı sıra, EMEA ve ICH tarafından yayınlanarak CTD kapsamında da yer alan uluslararası kılavuz ve kriterlerden yararlanılmaktadır.

Biyoteknoloji kökenli ilaçların ruhsatlandırılması aşamasında önemli bir uygulama olan ortak teknik doküman, 2000 yılında düzenlenen ICH sonucunda dosyaların formatında harmonizasyonu sağlama amacıyla ortaya çıkmıştır. Temmuz 2003’den itibaren bir çok ülkede bütün ilaç ruhsat başvuruları (konvansiyonel ve biyoteknoloji kökenli ilaçların elektronik ortamda ortak teknik doküman (e-CTD) ile yapılacaktır. Bu durum FDA’de yeni düzenlemelerle olacaktır. FDA, CBER (Center for Biologics Evaluation and Research) tarafından değerlendirilen biyoteknoloji kökenli ilaçların, CDER’e (Center for Drug Evaluation and Research) aktarılması için değişiklik yapma planını Eylül 2002 tarihinde açıklamıştır. Bu değişiklik yürürlüğe girdiğinde hücre tedavisi, gen tedavisi ve ksenotransplantasyon ürünleri dışında kalan tüm biyoteknoloji kökenli ilaçlar CDER tarafından değerlendirilecektir.

Bunun dışında biyoteknoloji aracıyla üretilen bileşenlere sahip olan tanı kitlerinin de ruhsatlandırma aşamaları bulunmaktadır. Bu amaçla ABD’de FDA’in ve AB ülkelerinde ise AB komisyonunun yayınlamış olduğu düzenlemeler geçerlidir. AB ülkelerinde tanı kitleri ‘in vitro diagnostik tıbbi ürünler’ olarak adlandırılmaktadır. Bu ürünler

kalite güvencesinin sağlanması amacıyla AB Komisyonu 1998 yılında harmonizasyon çalışmalarına başlamış, kitler kullanım amacına ve toplum/hasta sağlığında oluşturduğu risklere göre sınıflandırılmıştır. Tanı kitleri yayınlanan yasal düzenlemeler doğrultusunda temel gereksinimler, CE işareti, teknik bilgiler, vijilans, emniyet tedbirler açısından akreditasyona sahip laboratuvarlarda yapılan in vitro analizler ve klinik çalışmalar sonucunda ruhsatlandırılmaktadır. CE işareti, 7 Haziran 2000 yılında AB ülkelerinde uygulamaya konulmuş olup, bu işaret kitlerinin istenilen kalitede üretildiğinin bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. 7 Aralık 2003 tarihi, tanı kitlerinin CE işaretine sahip olduklarının kanıtlanması için son tarih olup, bu işareti taşımayan in vitro diagnostik tıbbi ürünlerin AB ülkelerinde satış ve kullanımına izin verilemeyecektir. Uygun kalitede üretilmeyen tanı kitleri, ELISA, HPLC, PCR gibi kantitatif analiz olanağı bulunmayan laboratuvarlarda kullanıldığında, özellikle yalancı pozitif, yalancı negatif cevaplar açısından insan sağlığında risk oluşturmaktadır. Ülkemizde tanı kitleri ile ilgili yönetmeliklerin Sağlık Bakanlığı tarafından bu kapsamda yeniden düzenlenmesi gerekli görülmektedir.

H. Asuman Özkara: Tanı amacı ile kullanılan biyoteknoloji ürünleri nelerdir?

Erhan Pişkin: Tanı amacıyla kullanılan "diagnostik" test kitleri yapılmıştır. Bu kitlerde temel prensip aynıdır. Bir spesifik tanıma kabiliyetine sahip molekül (ligand) vardır. Ligandlar uygun bir yüzeye bağlanmıştır (immobilize edilmiş) ve tanınması istenen hedef moleküller (target) ile spesifik olarak etkileşir. Etkileşme iki molekülün bir birine bağlanması (bir antikor ile antijeninin bağlanması, veya bir tek sarmal DNA zinciri ile eşleşimi arasındaki birleşme (hibridizasyon) veya aralarındaki reaksiyon (enzim ile substratı arasındaki, vb.) şeklinde olabilir. Bu etkileşme çeşitli etiketler (label) (enzimler, radyoaktif maddeler, optikçe aktif ajanlar, vb.) kullanılarak izlenir. Tanısal test kitleri genellikle kantitatif (var mı? yok mu?) şeklinde bir cevap verir. Kantitatif analiz (ne kadar var) için ya büyük, karmaşık ve pahalı laboratuvar cihazları (HPLC, vb.) veya özel olarak üretilmiş biyosensörler kullanılır. Sensörleri laboratuvar cihazlarının, çok daha küçük, ucuz ve taşınabilir formları olarak tanımlamak mümkündür. Burada da test kitlerinde olduğu gibi sensör yüzeyine ligand immobilize edilmiştir. Yüzeyde etkileşim gerçekleşir, oluşan sinyal çeşitli yöntemlerle (elektrokimyasal, optik, ağırlık değişimi, vb.) algılanır/ölçülür. Sinyalin gücü ortamda hedef

molekülün konsantrasyonu ile ilgilidir, dolayısıyla miktarı da tayin edilebilir.

Test kitleri ve biyosensörler çoğu kez yalnızca bir hedef molekülün tayininde kullanılır. Oysa, gereksinim (örneğin hem "genomics" hem de "proteomics" için) aynı anda çok sayıda farklı molekülün belirlendiği sistemlerin geliştirilmesi yönündedir. Buna cevap olarak biyoçipler geliştirilmiştir. Biyoçiplerde birkaç cm² yüzeye binlerce farklı ligand (örneğin farklı dizilimlerde oligonükleotid veya antikor (veya oligopeptid)) yerleştirilmiştir. Binlerce tanı kitiyle çok uzun sürede yapılacak testler bir kerede, paralel olarak çok hızlı bir şekilde yapılabilmektedir. Biyoçiplerin varlığının özellikle moleküler düzeyde hem deneysel hem de uygulamalı tıpta hızlı teşhis için çok önemli olduğu açıktır.

H. Asuman Özkara: Bu alanda başka neler yapılmaktadır?

Erhan Pişkin: Biyoteknoloji de gelişmek isteyen bir ülkenin, bu panelin konusu olduğu için tıp ile ilgili olarak yapması gerekenleri şöyle özetlemek mümkündür: Genetik bozuklukların saptanması için önce DNA dizi analizi gerekir. Bunun için çok hızlı bir şekilde gerekli analiz cihazlarının geliştirilmesine gereksinim vardır. DNA çip sistemlerinin (yazma, okuma ve veri değerlendirme) hem donanım hem de yazılım olarak geliştirilmesi gerekir. İsteğe göre çip hazırlayacak merkezler kurulmalıdır. Bu merkezler, DNA analizi yapacak laboratuvarlar ile eşgüdüm içinde çalışmalıdır. DNA çipleri için oligonükleotid kütüphanelerine gereksinim vardır. Bu kütüphanelerin oluşturulması için yine merkezi DNA sentezleyici (saflaştırma ve karakterizasyon dahil) faj display, vb. gibi teknikleri de kullanabilen üniteler, laboratuvarlar oluşturulmalıdır.

Gen terapisi üzerinde çok yoğun çalışılan bir yaklaşımdır. Gen aktarımı için öncelikle istenilen bilgiyi taşıyan plazmid DNA'nın sentez edilmesi, çoğaltılması, çok saf olarak elde edilmesi, ve taşıyıcı (viral veya nonviral) ile konjugat oluşturularak kullanılması gerekir. Bunun ile ilgili her adımda moleküler biyoloji de elde edilen temel bilgilerin teknolojik boyutta kullanıldığı biyoteknolojik süreçler yer almaktadır. Bu süreçlerin geliştirilmesi ve istenen plazmid ve konjugatları hazırlayan merkezlerin kurulması gerekir.

Özellikle kök hücrelerinin kullanıldığı tedavi yöntemlerinin geleceğin tedavi yöntemleri olacağı düşünülmektedir. Kök hücrelerin vücut dışında üretilmesi, istenilen genetik modifikasyonların

yapılması ve farklılaştırılması biyoteknolojinin ilgi sahası içindedir ve çok önemli bir uygulama potansiyeline sahiptir. Bunlarında belli merkezlerde yapılıyor olması önemli avantajlar sağlar.

Proteomics devri başlamıştır. Genlerin tanınması biyolojik sistemi tanımlamakta yetersizdir. Dakikada binlerce protein sentez edilmekte ve bunlar çok farklı görevleri yerine getirerek canlılığı devam ettirmektedir. Metabolik olayların ve bunların arasındaki ilişkilerin anlaşılması için hızlı ve hassas protein analizlerine gereksinim vardır. Bunun için protein çipleri geliştirilmelidir. Protein analizleri için bunları tanıyan, muhtemelen yine oligopeptid ve oligonükleotid yapısında binlerce ligand gerekir. Bunların hazırlanması için yine kütüphane oluşturan teknikler geliştirilmelidir. Oligopeptid sentezi, saflaştırılması ve karakterizasyonu için merkezler kurulmalıdır.

Hem tanı hem de tedavi için monoklonal antikor (veya aktif fragmanları) üretimi yapılmalıdır. Bunun için genetik modifiye mikroorganizma, hibrid hücreler, transgenik hayvan ve bitkiler kullanılabilir. Bu teknolojilerin geliştirilmesi için hem temel hem de mühendislik araştırma ve geliştirme faaliyetlerini kapsayan projeler gerçekleştirilmelidir.

Yeni, etkin ve hızlı ilaç geliştirme farmasötik teknolojinin en önemli hedefleri arasındadır. Bunun için yukarıda sözü edilen biyoteknolojik süreçlerin geliştirilmesi ve uygulanması gerekir.

Yukarıda sözü edilen merkezlerin hepsi birer ticari kuruluş şeklinde işletilecektir. Ancak, ülke çapında Biyoteknoloji Araştırma Alanı kapsamında kurulacak mükemmeliyet ağları bu merkezlerin kurulması ve geliştirilmesinde akademi ve sanayi arasında önemli bir entegrasyonu sağlayacaktır. Özellikle Türkiye'nin buna gereksinimi vardır ve yaklaşımı mutlaka böyle bir organizasyonla olmalıdır.

H. Asuman Özkara: Türkiye'de biyoteknoloji konusunda hangi çalışmalar yapılmaktadır? Ülkemizin bir biyoteknoloji politikası var mıdır?

Tanıl Kocagöz: Türkiye'de biyoteknoloji konusunda yapılan çalışmalar çok kısıtlıdır. Bu alanda gerçek anlamda üretim yapan endüstri kuruluşu parmakla sayılacak kadar azdır. Biyoteknolojinin önemini kavramış birçok ülkede biyoteknoloji politikaları geliştirilmiş ve bu alana büyük destek sağlanmış iken, ülkemizin üretime dönük bir biyoteknoloji politikası yoktur. Oysa gereken altyapı yatırımı oldukça az, buna karşın getirisi çok yüksek olan biyoteknoloji, endüstri dalları arasında günümüzün ve geleceğin en önemli üretim alanı

olarak görülmektedir. Türkiye'de son yıllarda bilimsel kesimin sürekli gündeme getirmesi ile siyasi irade de zaman zaman biyoteknolojinin öneminden bahsetmeye başlamıştır. Ancak bu konuda bugüne değin biyoteknoloji kuruluşlarına bir destek sağlamayı bırakın, bir biyoteknoloji politikası bile oluşturulmamıştır. Türk Teknoloji Geliştirme Vakfı (TTGV), TÜBİTAK, KOSGEB gibi kuruluşlar biyoteknoloji projelerine kısıtlı da olsa önemli destekler vermektedir. Son yıllarda üniversitelerin öncülüğünde kurulmaya başlayan teknoparklar biyoteknoloji için de bir umut ışığı oluşturmuştur. Şu anda ülkemizde kısıtlı olanaklarla biyoteknoloji alanında üretim yapan birkaç kuruluş olmasına karşın, bu kadar bir çaba ile dahi uluslararası pazarda ilgi gören lider ürünlerin ortaya çıkartılabileceği görülmüştür. Buna ARGE bölümü başkanlığını yaptığım Diomed A.Ş.'de geliştirilen ürünlerden söz ederek örnek vermek istiyorum. Üretmekte olduğumuz 23 grup ürün arasında 7 tanesi ARGE çalışmalarımız sonucunda ortaya çıkmış patentli veya patent aşamasına gelmiş orijinal ürünler. Bunlar arasında Dio-TK hızlı mikobakteri kültür sistemi, tüberküloz tanısı için dünyadaki en gelişmiş kültür sistemidir. Yıllık satış ciroları karşılaştığında kendisinden yüzlerce kat ileride olan birkaç rakip şirketin ürünlerinden daha üstün özellikler taşımaktadır. Dünya Sağlık Örgütü, gündeminde yer alan bu sistemin tüm dünyada hızla yaygın kullanıma sokulabilmesine yönelik, sekiz ayrı ülkede diğer sistemlerle karşılaştırmalı çalışma yapılması için parasal destek sağlamaktadır.

Türkan Eldem: Türkiye'de endüstriyel üretime yönelik biyoteknoloji çalışmaları başlıca ilaç, gıda ve tarım alanında yapılmakta, ancak modern biyoteknolojik yöntemler ile endüstriyel üretim ülkemizde sınırlı düzeyde gerçekleşmektedir. Bu nedenle biyoteknoloji ile ilgili sektörleri yeni yatırımlara yönlendirmek veya faaliyet alanlarını genişletmek için TTGV, TİDEB, EUREKA gibi kurumlar proje destekleri vermektedir. Bunlardan EUREKA ve TİDEB üniversite-endüstri işbirliği çerçevesinde destek sağlamaktadır. Ancak, biyoteknoloji kapsamında destek için başvuru sayısı, bu kurumların birdirimlerine göre, az olduğundan desteklemede yüksek nitelikli projelerin sayısı da sınırlı kalmaktadır. Bu kapsamda desteklen projeler arasında KOBİ'lerin daha çok tanı kiti üretimine ilgi gösterdiği gözlenmektedir. Ancak, kitlerin bir kısmı, yurt dışından temin edilen bileşenlerin, ülkede montajını yapılması şeklinde üretildiğinden, yeni tanı kit geliştirmeye yönelik AR-GE yapan ve uluslararası patent alabilen firma sayısı çok azdır. Üniversitelerde ise biyoteknoloji ile ilgili çalışmalar temel bilimlerde

ve biyoteknolojinin uygulama alanları olan dallarda (kimyasal biyoteknoloji, farmasötik biyoteknoloji, medikal biyoteknoloji, gıda biyoteknolojisi, bitki biyoteknolojisi, hayvan biyoteknolojisi ve biyomühendislik gibi) alt yapı ve yetişmiş insan gereksinimi karşılandığı oranda yapılmaya çalışılmaktadır. Ancak, ülkemizdeki bir diğer gerçek ise, spesifik alt yapı gerektiren biyoteknoloji alanlarında (örneğin farmasötik biyoteknoloji, bitki biyoteknolojisi gibi) gerek alt yapı, gerekse yetişmiş insan gücü (spesifik biyoteknoloji alanında yüksek lisans ve doktora yapmış olanlar) yeterli kapasite ve sayıya ulaşmış değildir. Dünyadaki gelişmeler, alt yapı ve ilgili alanda yetişmiş insan kaynağı ile biyoteknolojiye bilgi ve teknoloji katan ülkelerin bilim, teknoloji ve endüstri kuruluşlarından sağlandığından, ülkemizde eğitim ve araştırma politikalarının gözden geçirilmesi gerçeği ortaya çıkmaktadır. Bu bağlamda Türkiye’de biyoteknoloji alanında yapılan çalışmalar ve uygulanan politikaların, öncelikle dünyada biyoteknolojinin gelişim süreci ve şu anda ulaştığı konum göz önüne alınarak bir değerlendirme yapılmasının yararlı olacağını düşünüyorum.

20-25 yıl önce hızla ilerlemeye başlayan biyoteknoloji, bugün teknoloji ve bilgisayar alanındaki gelişmelerin de katkısıyla ilgi alanına aldığı tüm bilim dallarını ve endüstriyi bir geçiş sürecine sokmuştur. Bu süreç biyoteknoloji ile ilgili endüstrileri geliştirirken, büyük bir dönüşümü de başlatmıştır. Bu süreci iyi algılayan ve dönüşümü yakalayan endüstri alanlarında, bu sürecin nasıl sonuçlanacağı öngörülebilir niteliklere ulaşmıştır. Bu dönüşümü gerçekleştirenler, geleceği gören yöneticiler ve onları destekleyen devlet politikaları ile bunu sağlamışlardır. Onlar önümüzdeki yıllarda dünya genelinde pazar payı giderek artan yeni ürünleri oluşturmaya devam edecekler ve insan yaşamına, etkili oldukları her alanda, yeni bir boyut kazandıracaklardır. Biyoteknoloji alanında içinde bulunduğumuz geçiş süreci sonunda, aynı zamanda, biyoteknolojinin gerçekten insan yaşamı ve toplum için vazgeçilmez ürünleri belirlenecektir. Bu nedenle, bu ürünleri oluşturan endüstri alanları, ürünlerin oluşumuna katkı sağlayan temel bilimler ve uygulamalı bilimler ile ön plana çıkacaktır. Bu süreçte seyirci kalmayan, endüstri ve bilim alanlarını bilinçli bir şekilde yönlendirip, destekleyen ülkeler ekonomilerine güç katacaktır. Biyoteknolojideki yarış ABD, Japonya ve AB ülkeleri arasında gerçekleşmektedir. Bu ülkelerde biyoteknolojideki değişimden en çok etkilenen ve bu değişimi öngörerek dönüşüm sürecini başlatan alanlardan biri ise ilaç endüstrisidir. Şu anda ABD, biyoteknoloji kökenli yeni ilaçların bulunması ve

geliştirilmesi açısından AB ülkelerinden ve Japonyadan çok ileridedir. Bu ülkelerde ekonomik gücün katkısı büyük olmakla birlikte, ABD’de biyoteknoloji ürünü ilaçlarla ilgili tüm gelişmelerin, diğerlerinden farklı bir yapıda gerçekleştiği izlenmektedir. Amerikan ilaç endüstrisi biyoteknoloji kökenli etkin maddelerin, farmasötik ürüne dönüşme aşamasında büyük değişiklikler yaşamıştır. 80’li yıllarda ilaç endüstrisindeki büyük firmalar kendi bünyelerinde biyoteknoloji bölümlerini kurmuşlar veya biyoteknoloji firmaları ürettikleri etkin maddenin hastaya uygulanabilir farmasötik dozaj şeklini hazırlamak için farmasötik ilaç endüstrisi ile işbirliği yapmışlardır. Bu süre içinde birçok yeni biyoteknoloji firması veya niş farmasötik ürün üretme teknolojisine sahip firmalar (örneğin sadece lipozomal taşıyıcı sistem tasarımı veya PEG ile konjugasyon yapan firmalar) kurulmuştur. Bunların bir kısmı, kısa bir süre içinde, büyük ilaç firmalarının yan endüstri kolları olarak, farmasötik biyoteknoloji alanındaki yeni kuruluşların oluşumuna neden olmuştur. Ayrıca her iki endüstri alanında yer alan bir çok firma, bu gelişmeler sonucunda bilgi ve teknolojilerini birleştirmiştir. Bu işbirliği sürecinde, üniversitede özellikle yeni ilaç ve gen taşıyıcı sistemler ile yapılan araştırmalar, endüstri için stratejik odak noktaları oluşturmuştur. Başlangıçta farmasötik ürün elde edilme aşamasında büyük sorunlar yaşanan biyoteknoloji kökenli ilaçların tedaviye sunulmaları, biyoteknoloji firmaları-farmasötik endüstri-üniversite arasında, bilgi-teknoloji transferi sağladıktan sonra hızlanmıştır. İlaç kalite güvencesi sağlanması gereken bir endüstriyel ürün olduğundan, farmasötik ilaç sanayinin, bu tür üretimdeki bilgi ve deneyimi öncelikli olarak kullanılmıştır. Diğer tarafta, ABD’de farmasötik bilimlerde değişime uğramıştır. Eczacılık fakültelerindeki eğitim ve akademik yapı biyoteknolojik ilaç üretiminde, endüstri gereksinimlerini karşılayacak şekilde güncelleştirilmiştir. Bu amaçla, bir çok fakültede farmasötik biyoteknoloji bölümü veya farmasötik biyoteknoloji araştırma merkezleri kurulmuştur. Ancak, AB ülkelerindeki Eczacılık fakültelerinde bu yapılanma, ABD’deki gibi hızla gerçekleşmemiştir. AB ülkelerindeki ilk farmasötik biyoteknoloji bölümü Almanya’da 2002 yılında açılmıştır. Aynı yıl Almanya, biyoteknoloji alanında devlet politikasına farmasötik biyoteknolojiyi öncelikli alan olarak almış, alt yapı ve yetişmiş insan kaynağını güçlendirmek için farmasötik biyoteknoloji, biyoinformatik, bilgisayar mühendisliği ve bu alanlara temel bilgi sağlayacak moleküler bilim dalları arasında işbirliklerini başlatmıştır. Almanya’nın izlediği bu politika ile gelecekteki hedefi, farmasötik biyoteknoloji

kapsamında yeni ilaçların geliştirilmesinin artırılması ve ABD ile rekabetin sağlanmasıdır. Ülkemizde ise, farmasötik biyoteknoloji büyük bir ileri görüş ile 1990 yılında üniversitemiz, Sağlık Bilimleri Enstitüsü'nde yüksek lisans programı olarak açılmış ve 1993 yılında Eczacılık Teknolojisi Bölümüne bağlı yeni bir anabilim dalı olarak kurulmuştur. Bu yıllarda ABD'de bile çok az sayıda olan bu dalın önemi, ülkemizde bir çok çevrede gerçek anlamda kavranmamış ve alt yapı gereksinimleri sağlanmamıştır. Çok sınırlı olanaklara rağmen, TTGV, DPT, TÜBİTAK ve üniversitemiz araştırma fonu projelerinden sağlanan destekler, üniversitemizdeki diğer bilim dallarının alt yapı olanakları ile birleştirilmiş, buna yurt dışı bağlantılar da eklenerek biyoteknoloji ve gen kökenli ilaçlar ile taşıyıcı sistemlerin tasarımı (mikroküreler, lipozomlar, lipit-ilaç konjugasyonu, lipit-polimer konjugasyonu, mikroemülsiyonlar), biyoteknoloji kökenli ilaç ve taşıyıcı sistemlerinin farmakokinetik, biyolojik dağılım özelliklerinin incelenmesi, rekombinant aşular için formülasyon geliştirilmesi ve klonlamaya ilişkin çalışmalara başlanmıştır. Ayrıca, uluslararası bağlantılı bir TÜBİTAK projesi desteği ile retina pigment epitel (RPE) hücre kültürü, absorpsiyon bariyeri oluşturan epitel hücrelerde epitel direnç ölçümü ve hücre kültür yöntemlerinin farmasötik biyoteknoloji ile ilgili AR-GE'de kullanımına yönelik çalışmalar üniversitemiz çatısı altında yapılmaya başlanmıştır. Bu çalışmalar üniversitemizde kurulmuş olan TÜBİTAK-DNA Bankası Hücre Kültür Laboratuvarı alt yapı olanakları ile gerçekleştirilmiştir. Eylül 2002'de üniversitemizin desteklediği bir alt yapı projesi ile, Farmasötik Biyoteknoloji Anabilim Dalı'nda kurulmak üzere, hücre kültürü ve biyoanalizde kullanılacak ölçüm cihazları alınmıştır. Bu proje kapsamında taşıyıcı sistemlere yönelik hücre bazlı analiz yöntemleri geliştirilecek, non-viral vektör tasarımı ve plazmid DNA üretim ve saflaştırılmasında kalite güvencesi ile ilgili çalışmalara başlanacaktır. Ancak, alt yapıda halen tamamlanması gereken eksikliklerin olması, tüm çalışmaların oldukça sınırlı bir kapasitede yürütülmesine neden olmaktadır. Diğer tarafta, anabilim dalı lisanüstü eğitim programı ile Avrupa'daki eczacılık fakültelerine örnek olmasına rağmen, eczacılık lisans düzeyindeki eğitime katkımız seçmeli dersler düzeyinde yapılmakta ve farmasötik biyoteknoloji eğitimi sadece bu dersi seçen öğrencilerle sınırlı kalmaktadır. Dünyada biyoteknoloji alanında giderek en önemli alanlardan birisi haline gelen farmasötik biyoteknolojinin, dünyadaki yeri ve ülkemizdeki gelişimi, biyoteknolojinin diğer uygulamalı alanlarındaki gelişmelere benzerlikler veya farklılıkları ile örnek teşkil edebilir. Bu nedenle

biyoteknoloji ile ilgili alanlarında dünyada ve ülkemizdeki gelişmeler irdelenmeli, gelişim sürecindeki farklılıklar, aşılması gereken engeller ortaya çıkarılmalıdır. Biyoteknoloji öncelikle ilgili tüm alanları ile farklı kesimlerde bulunanlar tarafından anlaşılmalı ve ülkemiz için doğru ve gerçekçi yaklaşımı olan ulusal bir politika oluşturulmalıdır. Başarılı bir politika için, biyoteknolojinin dünyada ilerlemeye başladığı yıllardan bugüne kadar ülkemizde izlenen politikaların ve politika araçlarının doğruluğu, ilgili olan tüm kesimlerle birlikte, biraz daha ses getirecek şekilde kamuoyunda tartışılmalıdır. Ayrıca AB'ne girmek için uğraş verdiğimiz şu günlerde, biyoteknoloji ile ilgili tüm taraflar, biyoteknolojik üretim ve ürünler ile ilgili uluslararası yasal düzenlemeler açısından doğru bilgi ile yönlendirilmelidir. Bu bilgilerin, yapılacak yatırımlarla üretilecek ürünlerin gerek uluslararası platformda kabul görmesi, gerekse ülkemiz insanının kaliteli ürün sunması açısından, çok kritik bir noktaya oluşturduğu mutlaka gözönünde bulundurulmalıdır.

H. Asuman Özkara: Bu alanda gelişim sağlayabilmek için önerileriniz nelerdir?

Erhan Pişkin: Biyoloji duyulan şiddetli gereksinim nedeniyle hızla moleküler düzeye çekilmiş ve yine kendi gereksinimi olan ürünlerin üretiminde modern biyoteknolojinin gelişmesine çok önemli katkılar yapmıştır. Doğal olarak bu ürünler de (örneğin rekombinant DNA teknoloji ürünleri) moleküler biyoloji ve genetiğin çok daha hızla gelişmesini sağlamıştır. Yukarıda sözünü ettiğim gibi, diğer temel bilim ve ilgili mühendislik dallarının moleküler düzeyde düşünme yeteneklerini geliştirmeleri ve bunları uygulamaya geçirmeleri biyoteknolojinin temeli olan biyolojik olayların çok daha hızla aydınlatılması ve bunun teknolojiye aktarılmasında önemli bir katkı sağlayacaktır.

Genel anlamda, gelişmiş ülkelerde moleküler biyoloji ve genetik konusunda çalışan sağlıklı bilimlerinden bilim adamı ve uzmanların (biyolog, tıp ve diş hekimleri, eczacılar, vb.) sayısı kritik düzeylere ulaşmıştır. **Türkiye'de de dönüşüm hızla olmaktadır (hatta beklenen ve istenenden daha hızlı, biraz da bilinçsiz).** Duyulan ilgi nedeniyle hem kalite hem de sayı çok hızla artmaktadır. Ancak diğer temel bilimcilerin (kimya ve fizik başta olmak üzere matematikçi, istatistikçi, vb.) konuyla mutlaka ilgilenmesi gerekmektedir. Gelişmiş ülkelerde mühendislik bilimlerinden (özellikle kimya mühendisliği, elektronik mühendisliği, vb.) araştırmacıların biyolojik sistemlere moleküler düzeyde bakma yönünde hızlı bir eğilimi vardır.

Ancak, kritik kütle oluşmasının bu ülkelerde bile bir zaman gecikmesiyle oluşması beklenmektedir. Bir teknolojinin gelişmesinde en önemli husus yetmişmiş insan gücüdür (kritik kütlelerin üzerinde).

Bilim adamlarının ilginç bir davranış biçimi vardır. Bilimsel merakları nedeniyle değişik ve yeni konularda çalışmak ve araştırma yapmak isterler. Ancak, bu ülkelerin vizyonlarını belirlemede çok da öncelikli değildir. Toplum bir bütün olarak gereksinimlerini ve isteklerini ortaya koyar. Gelişmiş ülkelerde sanayi, başta ekonomik nedenlerden dolayı buna cevap olarak üretim programlarını yönlendirir ve buna ulaşmak için uygulamalı araştırmaya önemli bir destek verir. Devletlerin politikası daha derin ve karmaşıktır. Bu politika gereği vizyonunu ortaya koyar ve ülkedeki araştırma faaliyetlerinin yönünü çizer ve önemli boyutta destek verir. Dünya tektir, sanayici için pazar her yerdedir, uluslararası hukuk çerçevesinde kalite ve fiyat yönünden rekabet gerekir. Devlet kendi vatandaşını ön planda tutar, bunu sağlamak için diğerlerinden daha çok pay almalıdır. Ancak, temel bilim ve bunun uzantısı olan sanayi olmadan bunu yapamayacağını bilir.

Türkiye geliştirmekte olan bir ülkedir. Vizyon çalışmalarına çok alışıktır, ancak özellikle bu yönde son yıllarda önemli ve hızlı adımlar atılmaktadır. Gelişmek isteyen bir ülkenin vizyonu gelişmiş ülkeden farklı olamaz. Aksi durumda gelişmişin dünya pazarından aldığı pay her zaman yüksek olur (hatta hızla artar) ve geliştirmekte olan her zaman gelişme hayali içinde kalır. Gelişmişin gücü ortadadır. Kötümser düşünce "ne yapsan bir şeye yaramaz" diyebilir. Doğru ve iyimser bir senaryoda başarılı olmak için önceliklerin belirlenmesi gerekir. Türkiye mutlaka rekabet edebileceği konulara karar vermeli ve çok düzgün ve ısrarlı bir şekilde bunun peşine düşmelidir. Modern biyoteknoloji Türkiye'nin aslında her platforma sözünü ettiği, öncelikli alanları arasında başa oturduğu bir daldır. ABD, Japonya ve Uzak Doğu ve Avrupa Birliğinde de benzer durum vardır. Ancak, Türkiye bir türlü bu konuda organize olamamaktadır. Aslında araştırmaya verilen desteğe bakılırsa biyoteknolojiye önemli bir pay ayrıldığı söylenebilir (ancak araştırmaya ayrılan toplam paranın çok düşük olduğu da not edilmelidir). Ancak, çabalar kopuk kopuktur, mutlaka bir entegrasyon gerekir. TÜBİTAK, Biyoteknoloji Araştırma Alanı kavramında bu organizasyonun yapılması ve entegrasyonun sağlanması yönünde hızlı ve heyecanlı atılımlar içindedir. Politik otoritenin bunu benimsemesi ve mutlaka desteklemesi gerekir. Geliştirmekte olan ülkelerin önemli bir engeli vardır. Sanayici ancak kısa dönemde paraya dönüşecek alanlarda üretime

yönelmektedir. Ülkenin bir sürü temel gereksinimi varken bunları bırakıp biyoteknoloji gibi geleceğin teknolojisi ile uğraşmayı gerçekleştirmeyecek bir rüya gibi görenler ile gelişme sağlanamaz, gelişmiş ile ara kapanmaz hatta daha hızla açılır. Ekonomik krizlerin biri biter biri başlar. Sanayicinin uygulamalı araştırmalara katılması ve destek vermesi şarttır. Bunu politik otorite de çeşitli kolaylıklar sağlayarak yönlendirmeli ve desteklemelidir. Biyoteknoloji mutlaka bu öncelikli alanlardan biri olmalı ve ciddi, organize ve entegre olmuş bir yapıya kavuşmalı ve destek almalıdır.

Tanıl Kocagöz: Biyoteknoloji alanında başarı kazanabilmek için tüm endüstri dallarında olması gerektiği gibi ARGE'ye dayalı orijinal ürünlerin yapılması hedeflenmelidir. Türkiye zaten uluslararası pazarlara biyoteknolojik ürünlerle açılma konusunda birçok ülkeden geri kalmış durumdadır. Bu nedenle taklit ürünlerle rekabet edebilmek mümkün değildir. Türkiye'de bilimsel çevrede giderek biyoteknolojiye ilgi artmaktadır. Bu konuda iyi yetmişmiş bir grup bilim adamı da bulunmaktadır. Ancak üniversite endüstri işbirliği eksikliğinden dolayı, ortaya çıkartılan birçok buluş ürüne dönüştürülememektedir. Hem üniversitelerin, hem de endüstri kuruluşlarının bu konuda karşılıklı çaba göstermeleri çok önemlidir. Teknolojileri ileri olan ülkeler bunu hep üniversite endüstri işbirliğine borçludur. Bu şekilde belli kuruluşlar uluslararası alanda belli konularda lider hale gelebilir. Ancak biyoteknolojide lider ülkeler arasına girebilmek istiyorsak, o zaman biyoteknolojiye desteğin bir devlet politikası olarak benimsenmesi çok önemlidir. Diğer endüstri dalları ile kıyaslandığında biyoteknolojiye verilmesi gereken destek çok daha az olacaktır. Bu destek, uzun süreli düşük faizli krediler, yeni kurulan biyoteknoloji şirketlerinden bir süre vergi alınmaması gibi parasal desteğin yanı sıra, üretim için birçok aşamada gereken ruhsatlandırma gibi bürokratik işlemlerin en aza indirilmesi şeklinde de olabilir.

Türkan Eldem: Bir önceki soruda bahsedildiği gibi, ülkemizde biyoteknoloji alanında gelişme sağlanabilmesi için, öncelikle biyoteknolojinin kapsamı ve yasal düzenlemelerinin iyi anlaşılması, gelecekte ön plana çıkacak endüstri ve bilim alanlarının doğru olarak saptanarak, ülke gereksinimlerimizin bunlarla ne kadar örtüşüğünün ortaya çıkarılması gerekmektedir. Bunun sonucunda biyoteknoloji alanında öncelikli alanlar belirlenmeli ve kısa-uzun vadede planlar oluşturulmalıdır. Ancak, yapılacak değerlendirme ve saptamalar, multidisipliner bir alan olan biyoteknolojide, endüstri ve üniversitenin multidisipliner katılımı ile, bilim ve endüstri dalları arasında bir ayırım oluşturmadan

gerçekleştirilmelidir. Bu kapsamda gerek üniversite, gerekse endüstride yapılmakta olan çalışmalar (yayınlar, projeler ve patentler), mevcut alt yapı ve bu alanda bulunan yetişmiş insan kaynağı uzmanlık alanları ile belirlenerek ülkemizin biyoteknoloji alanındaki profili oluşturulmalıdır. Bu profilde zayıf ve güçlü olduğumuz alanlar objektif olarak ortaya çıkarılmalı ve bu çerçevede endüstri-üniversite işbirliğini arttıracak farklı yapıdaki proje destekleri oluşturulmalıdır. Biyoteknoloji ürünlerinde AR-GE ve üretim iç içe geçtiğinden, projelerle sağlanan desteğin kalite güvencesi sağlanmış olan ürünlere dönüşmesi için, projelerde yasal düzenlemeler ve patent kavramlarının göz önünde bulundurulması da sağlanmalıdır.

Biyoteknoloji alanında yakın gelecekte ülkemizde en fazla gereksinim duyulacak biyoteknoloji ürünleri arasında, rekombinant peptit/protein yapıdaki ilaçlar ve aşılarda yer alacaktır. İthal edilerek, ruhsatlandırma aşamaları tamamlandıktan sonra tedaviye sunulmaya başlanan bu ilaçlar, çok pahalıdır. Sağlık alanında ilaç giderleri konusunda yaşanan sıkıntılar gözönüne alındığında ve bunların üretimlerine ülkemizde başlanmaması durumunda, gelecekte ilaç harcamaları katlanarak artacaktır. Bu ilaçların ülkemizde üretilmesi gerekmektedir. Ancak, bu ilaçlarda, konvansiyonel ilaçlar için uygulanan, jenerik ilaç ve biyoeşdeğerlik kavramları geçerli değildir. Patent süresi dolan veya dolacak olan biyoteknoloji kökenli bir ilacın benzeri üretildiğinde, bu ilacın orijinal ürün ile kalite, etkinlik ve güvenli uygulama açısından kıyaslanabilirlik çalışmaları yapılması gerekli olacaktır. Bu çalışmalar ise biyoeşdeğerlik çalışmalarından farklı ve kapsamlıdır. Ayrıca, biyoteknoloji ürünlerinde, etkin madde üretimi ve farmasötik ürün hazırlama aşamalarının aynı üretim yerinde gerçekleşmesi gerekli olduğundan, bu etkin maddelerin ülkemizde üretimlerine başlanması yakın gelecek için çok büyük bir gereksinimi oluşturacaktır. Bu maddelerin üretimi ile eş zamanlı yapılması gerekenler arasında, bu ilaçların analizini validasyonu sağlanmış analitik yöntemlerle yapabilecek, akredite laboratuvarların kurulması ve bu alanda nitelikli insan gücünün yetiştirilmesi bulunmaktadır.

Ülkemizde uzun vadede gereksinim duyulacak, ancak çalışmalara hemen başlanması gereken diğer

bir alan ise farmakogenomik araştırmalardır. Bireylerin genom yapısının ilaca verdiği cevabı nasıl etkilediğini bir bütün olarak inceleyen bu alan, bireye özgü ilaç geliştirilmesi için yurt dışındaki ilaç endüstrisinin en yoğun AR-GE çalışmalara başladığı bir alanı oluşturmaktadır. Bu nedenle, ülkemizde gerek konvansiyonel, gerekse biyoteknoloji kökenli ilaç AR-GE çalışmalarında farmakogenomik araştırmalara yer verilmeli ve bu alan öncelikli desteklenmelidir. Ayrıca farmakokinetik, farmakodinamik ve toksikokinetik araştırmalara yer bir boyut kazandıracak, gen-protein-metabolizması arasındaki ilişkileri gösterecek çalışmalara başlanması sağlanmalıdır.

Biyoteknolojide gelişme sağlanması için yapılması gerekenlerin listesinin ülkemiz için oldukça uzun ve hepsinin bir anda yapılmasının oldukça zor olduğu bir gerçektir. Biyoteknoloji ile ilgili alanlarda alt yapı sağlandığında, en büyük gereksinim alt yapıyı etkin şekilde kullanacak insan gücünde ortaya çıkacaktır. Ülkemizin çok genç bir nüfusa sahip olması bir şans olup, bu genç potansiyel daha iyi yetiştirilmeyi beklemektedir. Bu nedenle, özellikle sağlık alanı başta olmak üzere, biyoteknoloji ile ilgili olan bütün dallarda gerek lisans, gerekse lisansüstü düzeyde, eğitim kalitesini yükseltecek uygulamaların öncelikle başlanmalı ve nitelikli insan gücü sayısı artırılmalıdır. Biyoteknoloji ile ilgili bilim dalları bir zincirin halkaları şeklinde birbirlerine bağlı olup bu zincir endüstri ile ilişkili olduğu oranda toplumla için faydalı ürünler oluşturmaktadır. Biyoteknolojinin ülkemizde gelişmesi için bu zincirin bütününü güçlendirilmesini sağlayacak çözümler mutlaka bulunmalı ve bunun uygulamasına geçilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Kayser O, Müller RH (Eds), Pharmazeutische Biotechnologie, Wissenschaftlich Verlagsgesellschaft mBH, Stuttgart, 2000.
2. <http://www.fda.gov>, The Food and Drug Administration
3. <http://www.emea.eu.int>, The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products

Klinikte önemli ilaç etkileşimleri

Dr. Meral Tuncer¹, Dr. Melih Ö. Babaoğlu²

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Farmakoloji Anabilim Dalı, Profesörü¹, Öğretim Görevlisi²

Bir ilacın etkisi, kendisinden hemen önce veya kendisiyle birlikte veya kendisinden hemen sonra kullanılan bir diğer ilaç tarafından artırılabilir, azaltılabilir veya bu iki ilacın tek başlarına verildiklerinde beklenen etkilerinden daha farklı yeni bir etki ile sonuçlanabilir. Daha basitçe, bir ilacın etkisi, bir diğer ilacın varlığında değiştiği zaman ilaç-ilaç etkileşmelerinden söz edilebilir. Birlikte verilen ilaçların farmakodinamik etkileri, farmakokinetik özellikleri ve etki mekanizmaları biliniyorsa, birçok ilaç etkileşmesini öngörmek mümkün olur.

Her yeni ilacın pazarlanmasına paralel bir şekilde önemli ilaç etkileşmelerinin arttığı dikkati çekmektedir. Bu nedenle yeni pazarlanan her ilacın mevcut diğer ilaçlarla etkileşme potansiyeli olduğu teorik olarak söylenebilir.

Farmakodinamik ve farmakokinetik etkileşmeler

İlaç etkileşmeleri iki grupta toplanabilir: Farmakokinetik etkileşmeler (ADME; absorpsiyon, dağılım, metabolizma, veya ekskresyon düzeyinde) veya farmakodinamik etkileşmeler (reseptör düzeyinde). Etkileşmeye neden olan ilaca presipite edici ilaç, etkisi değiştirilen ilaca da obje ilaç denir.

Farmakokinetik etkileşmeler

Birçok ilaç etkileşmesi bu tiptedir.

Absorpsiyon: Bu tip etkileşmelerin iki sonucu olabilir. Ya ilacın etkisinin başlaması geciktirilir ya da hızlandırılır veya absorbe edilen ilaç miktarı artırılabilir ya da azaltılabilir. Bir ilacın absorpsiyonu çeşitli şekillerde değiştirilebilir: şelasyon suretiyle inaktivasyon, başka bir ilaca bağlanma, iyonizasyon derecesini etkileme (absorpsiyonu indirekt olarak değiştirir) ve gastrointestinal kanal motilitesini artırma veya azaltma gibi.

Absorpsiyon hızı ile derecesi arasındaki farkı anlamak önemlidir. Akut bir problemi tedavi etmede (örneğin, dişteki bir ağrıyı) etkinin başlama süresi önemlidir. Absorpsiyon derecesinden burda daha az önem taşır. İlacın kronik kullanımı sırasında absorpsiyon hızı, absorpsiyon derecesinden (alınan total dozun % absorpsiyonu) daha az önemlidir. Çünkü absorpsiyon derecesi ilacın platoya ulaştıktan sonra kandaki düzeyi üzerinde rol oynayacaktır (kronik uygulama ile düzey). Eğer, ilaç barsakta inaktif veya insolubl bir türeve dönüşüyorsa absorpsiyonu azalacaktır. Örneğin kalsiyum, tetrasiklinlerle şelat yapar ve tetrasiklinlerin antimikrobik etkinliğini azaltır. Eğer mide barsak motilitesi yavaşlatılacak olursa (antikolinergik ilaçlarla), çeşitli ilaçların absorpsiyon hızı azaltılabilir. Çünkü absorpsiyonun önemli derecede gerçekleştiği ince barsaklara ilaçlar gereken süre içinde taşınmaz ve etkinin başlaması gecikir. Gastrointestinal motilitenin arttığı durumlarda, yavaş olarak absorbe olan ilaçlar gastrointestinal kanaldan absorpsiyon tamamlanmadan geçebilir. Disintegrasyon ve dissolüsyon bazı ilaçların absorpsiyonu için hız kısıtlayıcı basamaklardır. Gastrointestinal kanalın pH'sı değiştirilirse dissolüsyon, böylece absorpsiyon değişir. Zayıf asit ve zayıf bazların iyonizasyonu pH'ya bağımlı olduğundan, pH'nın değiştirilmesi iyonize şekildeki ilaç miktarını değiştirecektir, bu da absorpsiyonda bir değişikliğe yol açacaktır.

Enterohepatik sirkülasyonun değişmesi ilaç etkileşmesinin oluşmasında bir diğer yoldur. Objeye, yani etkilenen ilaç safra yoluyla itrah edilip gastrointestinal kanala geçtiğinde, presipite edici ilaç onunla bağlanarak geri emilimini engelleyebilir. Bağlanmış ilaç daha sonra feçes aracılığıyla itrah edilir. Burada diğer bir etkileşme şekli florayı değiştiren antibiyotiklerle ilgilidir. Floradaki mikroorganizmalar geniş spektrumlu antibiyotiklerle

ortadan kaldırıldığında bazı ilaçların konjuge şekillerinin parçalanması engellenmiş olur.

Dağılım: İlaçların vücut boyunca yolculuğu ve etki edeceği yere ulaşması demektir. İlaçların plazma proteinlerine bağlanma dereceleri burada rol oynar. Proteinlere yüksek derecede bağlı ilaçlar, bağlanma yerlerinden, proteinlere yüksek afiniteyle bağlanan diğer bazı ilaçlar tarafından uzaklaştırılırlar (uygun bağlanma yerleri sayılı olduğu için aynı anda iki ilacın molekülleri aynı yere bağlı olarak kalmaz). Vücutta ilaçlar plazma proteinlerine reverzibl olarak bağlanırlar. Bu bağlanmanın miktarı ilaca göre değişir. Farmakolojik etkiyi sadece serbest kısım gösterir; bağlı fraksiyon biyolojik olarak inaktiftir, fakat ilaç rezervuarı olarak görev yapar.

Zayıf asit özelliğindeki ilaçlar plazma proteinlerine bağlandığından, afinitesi fazla olan asidik bir ilaç diğerini plazma proteinleri üzerindeki bağlanma yerlerinden uzaklaştırabilir. Bunun sonucunda birinci ilacın serbest plazma konsantrasyonunda bir artış olur ve indirekt olarak ilacın farmakolojik etkisi ve toksisitesi (akut durumda) artar. Örneğin, varfarin (Coumadin) %97 oranında proteine bağlanır. Proteine bağlanan diğer bir asidik ilaç, aspirin, bağlanmış varfarini %1 oranında bağlanma yerlerinden ayırırsa serbest varfarin konsantrasyonu %33 oranında artınır (serbest fraksiyon %3 iken % 4 olur). Serbest varfarin düzeyindeki bu artış, varfarinin farmakolojik etkisini ve toksisitesini artırır, bu da hemorajiye yol açabilir. Varfarin plazma proteinlerine yüksek derecede bağlandığından, birçok ilaçla etkileşebilir. Yüksek derecede proteine bağlanma gösteren diğer ilaç grubu sulfonilürelerdir (oral hipoglisemik ilaçlar). Bu grup ilaçlar da diğer birçok ilaçla etkileşir.

Plazma proteinlerine bağlanma yerlerinden uzaklaştırmak suretiyle olan ilaç etkileşmesi "kendi düzeltici" olarak tanımlanabilir, çünkü hemen meydana gelen bir etkiyi (ilk haftayı) takiben geciktirici bir etki ortaya çıkar. Şöyle ki, bir süre (günler) sonra, kanda daha fazla serbest ilaç bulunmasıyla ilacın metabolizması ve itrahi da artar.

Özetle, bu tip etkileşmenin erken etkisi ilacın farmakolojik etkisini artırmak ve geç etkisi farmakolojik etkisini azaltmak (daha fazla miktarda metabolize edildiği ve itrah edildiği için) şeklindedir.

Metabolizma:

Bir ilacın metabolizması diğer ilaç tarafından artırılabilir veya inhibe edilebilir. İlaçların, böbrek tarafından itrah edilmeden önce, karaciğerde suda eriyebilen türevlerine metabolize edilmeleri gerekir. Bazı ilaçlar, birçok ilacı metabolize eden hepatik mikrozomal enzimleri indüklerler. Bu enzimler

indüklendiği zaman, bu enzimlerle metabolize edilen ilaçlar daha hızlı metabolize edilecekler ve etkileri azalacaktır. Enzim indükleyici ilaçlardan en bilinenleri fenobarbital, karbamazepin, fenitoin, primidon ve rifampindir. Enzim indüksiyonu genellikle yavaş bir olaydır. Maksimum etkinin oluşması en azından yedi gün alır, çünkü yeni enzimlerin sentezi için zamana ihtiyaç vardır. İndüklenen enzimlerin bazal düzeyde inmeleri için de aynı sürenin geçmesi gerekir. Enzim indükleyicilerle diğer ilaçlar arasındaki etkileşme birkaç saat veya gün içinde olmaz.

Bir ilacın metabolizmasının inhibe edilmesi, o ilacın farmakolojik etkisini artırır. Bu etki genellikle daha hızlıdır ve inhibe edici ilaç karaciğerde belirgin belirmez, sıklıkla 24 saat içinde ortaya çıkar. Örneğin, simetidin birçok ilacın metabolizmasını inhibe eder ve onların etkisini artırır. Eritromisin, allopurinol, disulfiram, izoniazid, metronidazol, propoksifen ve sulfonamidler gibi ilaçlar da diğer bazı ilaçların metabolizmasını inhibe ederler.

Eritromisin ile ketokonazol mikrozomal enzim inhibisyonu yaparak bazı antihistaminik ilaçların (örneğin, terfenadin) plazma konsantrasyonlarını artırır. Artmış plazma konsantrasyonlarında bu ilaçlar EKG'de QT aralığının uzamasına neden olurlar ve bazı hastalarda hayatı tehdit eden ventriküler aritmilere (torsade de pointes) yol açabilirler. Bununla birlikte enzim inhibisyonunun olmadığı durumlarda bu ilaçların plazma konsantrasyonları ile kardiyak ritimde ve QT aralığının uzamasında görülen anormalliklere nadiren rastlanır. Ciddi sonuçları doğuran bu etkileşme nedeniyle terfenadinin satışa yasaklanmış ve QT üzerine etkisi belirgin olmayan metaboliti feksofenadin onun yerini almıştır.

Yeni ilaçların hepatik mikrozomal enzimlerin fonksiyonunu değiştirip değiştirmediğini öngörmek için bir yaklaşım bu ilaçların enzimlere in vitro bağlanmalarını incelemek ve şeklini ve derecesini değerlendirmektir. Daha önceden bir gruptaki bir maddenin sitokrom P450 fonksiyonunda klinik olarak önemli bir değişiklik oluşturduğu saptanmışsa, yeni ilaç bu enzime karşı bağlanma afinitesi veya bağlanmanın inhibisyonu açısından değerlendirilmelidir. Önemli etkileşmeleri olduğu bilinen ilaçlarınkinin benzer bir in vitro bağlanma örneği ortaya çıktığında benzer bir etkileşmenin olacağı sonucunu çıkarmaktan ziyade bunun prelinik bir belirti olarak kabul edilip benzeri etkileşmelerin beklenmesi ve in vivo olarak gösterilmesi gereklidir.

İtrah:

İtrahı etkileyen etkileşmeler hem sekrete edilen, hem de reabsorbe edilen ilacın miktarını değiştirir. Serbest ilacın miktarı arttıkça (proteine bağlı ilaçların

proteinden uzaklaştırılmaları sonucunda) böbrekler aracılığı ile itrah edilen miktar artar. Aktif transport aracılı tubuler sekresyonla itrah edilen ilaçlar aynı taşıyıcı için yarışır. Probenesid aynı mekanizma ile itrah edildiği için, birlikte verildiğinde penisilinin itrahını azaltır. Mekanizma doyurulabilir bir mekanizmadır. Tübüler reabsorpsiyon organizmanın ilaçları bünyesinde tuttuğu bir mekanizmadır. İdrarın pH'sı iyonize olan ilaç miktarını değiştirir, bu da tübüler reabsorpsiyonu etkiler, dolayısıyla idrar pH'sındaki değişiklikler zayıf asitlerin veya zayıf bazların itrahını değiştirir.

Farmakodinamik etkileşmeler

Bu tip etkileşmeler reseptör düzeyinde olur. Şu şekillerde görülebilir: Antagonizma, sinerjizma, aditif etki. Bu etkileşmeler başlıca adrenerjik (sempatik) sistem, kolinerjik (parasempatik) sistem ve santral sinir sisteminde (SSS) oluşur.

Monoamin oksidaz (MAO) enzimi adrenalin düzeylerini etkilemez ve sinapsta sinirsel uyarıyla salıverilen noradrenalin üzerinde etkisi azdır. Bu nedenle MAO inhibitörü (MAOI) ilaçlarla adrenalin veya noradrenalin arasında bir etkileşme olmaz. Fakat amfetamin ve efedrin gibi indirekt etkili sempatomimetikler esas olarak sitoplazmik mobil havuzdan noradrenalin salıverilmesine neden olurlar. MAO indirekt etki ile salıverilen noradrenalinin (sitoplazmadan geçerken) inaktivasyonundan sorumludur. MAO inhibitörleri indirekt etkili adrenerjiklerin hipertansif etkilerini potansiyalize edebilirler. Dolayısıyla, indirekt etkili sempatomimetikler nonselektif MAO inhibitörü alanlara verilmemelidir, çünkü ciddi hipertansiyonla sonuçlanabilir.

Trisiklik antidepressanlar noradrenalin re-uptake'ini sağlayan pompayı bloke ederler. Antihipertansif bir ilaç olan guanetidin etkisini göstermesi için sinir ucuna aynı amin pompası ile alınması gerekir. Trisiklikler guanetidin uptake'ini de önledikleri için onun antihipertansif etkisini antagonize ederler.

Antikolinerjik ilaçlar parasempatik sinir sisteminde kolinerjik sinir sisteminin etkisini bloke ederler. Fenotiyazinler ve trisiklik antidepressanlar da antikolinerjik aktiviteye sahiptirler. Birlikte kullanıldıklarında, aşırı derecede antikolinerjik aktivite oluşturabilirler. Bunun sonucunda ağız kuruluğu, konstipasyon, taşikardi, idrar retansiyonu ve midriyazis görülür.

Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) bütün antihipertansif ilaçların etkinliğini azaltırlar, bu da kan basıncı kontrolünün azalmasıyla ve antihipertansif ilaç dozunun artırılmasıyla sonuçlanır.

Bu anlatılan etkileşmelerin hepsinin klinik pratikte belirgin olarak ortaya çıktığını söylemek zordur. Bunun nedenini açıklamak, etkileşmeler için ileri sürülen mekanizmaları açıklamaktan daha komplekstir. Bir ilacın farmakokinetik ve farmakodinamik davranışı diğer bir ilaç tarafından değiştirildiğinde, böyle bir değişiklik ancak eşik bir değere ulaştığı zaman klinikte farkedilir hale gelir. Bu eşik değer, ilacın etkinliğinin veya toksisitesinin anlamlı olarak değiştiği bir değerdir. Bu eşik değere ulaşılmadan önce, bir ilacın farmakokinetik ve/veya farmakodinamik davranışının hangi ölçüye kadar değişebileceği ve yan etkisinin görüleceği, ilacın terapötik ve toksik indeksleri ile ve bireyin homeostatik mekanizmalarının sonuçtaki değişiklikleri dengeleme kapasitesi ile değişir. Böylece, klinikte ilaç etkileşmeleri ile ilgili olarak görülenler buzdağının sadece tepesidir. Yani birçok ilaç kombinasyonları ölçülebilir parametrelerde (plazma konsantrasyonları da dahil olmak üzere) değişiklik oluşturmalarına rağmen, her zaman klinikte önemli olacak etkileşme boyutuna ulaşamazlar. İlaç etkileşmeleri ile ilgili tablolar çeşitli kitaplarda bulunabilir. Bu listelerde verilen etkileşmeler her hastada meydana gelmez. Bu bakımdan, bu gibi listeleri klinik pratikte oluşması muhtemel önemli etkileşmelere bir rehber olarak görmek gerekir. Bu listeler bütün klinisyenlerin farkında olması gereken etkileşmeler hakkında bilgiyi verebilir. Ciddi veya hayatı tehdit eden etkileşmeler, özellikle bir klinik pratikte genel olarak karşılaşılan problemlerle ilgili ise ezberlenmelidir. Bireylerde önemli ilaç etkileşmelerini önceden söyleyebilmek zordur ve bu iş her sene satışa çıkarılan lüzumundan fazla yeni ilacın varlığıyla daha da güçleşmektedir.

Klinisyenler genellikle ilaç etkileşmelerini zararlı olacak potansiyelde görmelerine rağmen etkileşmelerin hepsi zararlı değildir. Diltiazem ve diğer kalsiyum antagonistleri tarafından siklosporin metabolizmasının inhibisyonu, transplantasyon yapılan hastalarda immunosupresif etki yapacak plazma konsantrasyonları oluşturmaya yetecek siklosporin miktarını azaltmak açısından yararlı olabilir ve böylece ilacın maliyetini anlamlı bir şekilde azaltabilir. İlaveten, kalsiyum antagonistleri, transplantasyon yapılan hastalarda böbrek bozukluğu ve hipertansiyona yol açabilecek olan siklosporinin nefrotoksik etkilerini azaltmak suretiyle ayrıca bir avantaj sağlarlar.

Genel olarak, iki ilaç arasında ciddi bir etkileşme bildirildiğinde, veya bir hastada böyle bir etkileşme gözlemlendiğinde, kombinasyondaki ilaçların bulunduğu gruptan diğer bir ilacı kullanırken dikkatli olmak gerekir. Bu grupta bulunan ve daha önce tedaviye

girmiş ilaçlarla ilgili etkileşmelerde rol oynayan mekanizmayı biliyorsak, bu bilgi bize o gruptaki daha yeni ilaçlarla da böyle bir reaksiyonun olup olmayacağını öngörmede yardımcı olabilir. Ancak bu her zaman geçerli olmayabilir. Örneğin simetidin, birçok ilacın metabolizmasında önemli rol oynayan sitokrom P450 mikrozomal enzim sisteminin güçlü bir inhibitörüdür. Simetidin'in tedaviye eklendiği durumlarda etkilediği enzim sistemi ile metabolize edilen ilaç konsantrasyonlarının artması ve farmakokinetiklerinin değişmesi sonucu birçok ilaç etkileşmeleri ortaya çıkar. Aynı gruptan daha yeni bir H₂-reseptör blokörü olan ranitidin de sitokrom P450 enzim sistemini inhibe ettiği için benzeri ilaç etkileşmeleri bu ilaç ile de beklenebilir. Fakat ranitidin'in enzimleri inhibe etme gücü simetidin'inin %10'u kadardır. Bu nedenle, simetidin için geçerli olan etkileşmelere ranitidin sebep olmaz.

Bir proton pompası inhibitörü olan omeprazol de bazı sitokrom P450 enzimlerini inhibe etme potansiyeline sahiptir. Omeprazole birlikte varfarin alan hastalarda bir dereceye kadar varfarin'in etkisi potansiyalize olabilir, fakat bu nokta klinik pratikte, özellikle de İNR (international normalized ratio) ölçümleri ile varfarin tedavisini çok yakından takip etmenin mümkün olduğu durumlarda nadiren önemli olmaktadır. Peptik ülser - hiperasidite durumlarının tedavisi için kullanılan ilaçları seçmede bütün bu potansiyeli olan etkileşmeler dikkate alınmalıdır.

Bazı farmakodinamik ilaç etkileşmeleri öngörülebilir. Selektif bir serotonin reuptake inhibitörü olan fluoksetin, nonselektif bir MAO inhibitörü almış veya almakta olan bir hastaya verildiğinde "serotonerjik sendrom" (serebellar belirtiler, myoklonus, hiperrefleksi, konfüzyon, hipomani, titreme, üşüme, terleme, taşikardi, bulantı, diyare ve abdominal kramplarla birlikte hafiften orta dereceye kadar değişen hipertansiyon) meydana getirebilir. Bu sendrom nonselektif bir MAO inhibitörüne L-triptofan veya klomipramin eklendiğinde de hastalarda tariflenmiştir. Ayrıca, tulum peyniri ve şarap gibi triptofandan zengin gıdalarla MAO inhibitörleri birlikte alınırsa "serotonerjik sendrom" oluşabilir. Bu sendromun sebebi muhtemelen, serotonerjik sistem üzerine etkili ilaçların etkilerinin potansiyalize edilmesidir. Postsinaptik olarak serotonerjik etkinin artmasının bu antidepresan ilaçların etkinliğinde önemli olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte, bu sendrom fluoksetinin karbamazepin veya lityum ile beraber kullanıldığı bazı hastalarda da tanımlanmıştır. Burada karbamazepin'in veya lityumun serotonin ve/veya serotonin reseptörleri ile ilişkisi ve serotonerjik

sendromun meydana gelmesinin altında yatan farmakodinamik mekanizma açık değildir. Bununla birlikte lityumun antidepresan etkisi, en azından kısmen, serotonerjik mekanizmalar aracılığıyla olabilir.

Böylece, klinik pratikte selektif serotonin reuptake inhibitörlerinden herhangi birini trisiklik antidepresanlarla, MAO inhibitörleri ile, lityum veya karbamazepin ile bir arada verirken, bu sendrom hakkında daha fazla bilgi toplanıncaya kadar dikkatli olunmalıdır. Bu durum bilhassa tedaviye cevap vermeyen veya kısmen cevap veren vakalarda antidepresan etkinliği artırmak için antidepresan ilaçların kombinasyonlarının düşünüldüğü durumlarda önemli olabilir. Son zamanlarda, selektif MAO inhibitörleri olan selejilin ve moklobemidin diğer proserotonerjik ilaçlarla kombinasyonu sonucunda serotonerjik sendromu tanımlayan sonuçlar bildirilmiştir. Bu gibi etkileşmelerin sonucunda ölüm meydana gelmez denilememektedir ve bu nokta da bu gibi kombinasyonların düşünüldüğü ve kullanıldığı zaman dikkat etmenin gerekliliğini ve uyanık olmayı vurgulamaya yarar.

Hangi ilaç etkileşmeleri en önemlidir?

Şu ilaç etkileşmeleri klinikte önemlidir:

1. Sıklıkla kullanılan ilaçlar. Örneğin digoksin, varfarin ve antiepileptik ilaçlarla olan etkileşmeler.
2. Aynı endikasyonu veya sıklıkla birarada görülen durumları tedavi etmek için kullanılan mutad kombinasyonlar. Kinidin ile digoksin arasındaki etkileşme buna örnektir. Burada kinidin uygulanmasını takiben digoksinin plazma konsantrasyonu toksik düzeylere ulaşabilmektedir.
3. Etkileşmenin ciddi veya fatal sonuçlara sebep olduğu durumlar. Örneğin, petidin (meperidin) nonselektif MAO inhibitörlerini almakta olan hastalara uygulandığında, nadir fakat dramatik bir reaksiyon (eksitasyon, terleme, kas rijiditesi, kan basıncında önemli derecede inip çıkmalar, koma ve ölüm) meydana gelebilir. Diğer bazı etkileşmeler özel sosyal ve legal sonuçlar doğurabilir: Uzun süreli verapamil tedavisinde olan hastalar, motorlu bir vasıtayı kullanabilmeye izin veren legal limitler içinde belli bir miktar alkol alsalar da, alkol metabolizmasının verapamil tarafından inhibisyonu yüzünden değerler limitin üzerinde saptanabilir.
4. Tedavide kontrolü zorlaştıran etkileşmelere terapötik penceresi dar olan ilaçlar kullanıldığında rastlanmaktadır. Özellikle, oral antikoagülanlar.

antiepileptik ilaçlar, teofilin, digoksin, metotreksat ve siklosporin ile diğer ilaçlar arasındaki etkileşimler buna örnektir. Bu ilaçlar, diğer ilaçlarla etkileşimleri sonucunda tedavi edici etkilerindeki veya toksisitelerindeki anlamlı değişikliklere özellikle duyarlıdır. Şurası vurgulanmalıdır ki, tedavinin yakından takip edilmesiyle, ilaç dozunun minimum etkili düzeye indirilmesiyle, bazılarının uygulama zamanının planlanmasıyla veya alternatif bir ilaçla yer değiştirmesiyle birçok ilaç etkileşmesinden sakınmak mümkündür.

Hangi faktörler ilaç etkileşmelerini daha muhtemel yapar?

1. Hasta tarafından alınan ilaçların sayısı
2. Uygulanan dozaj
3. Tedavinin süresi
4. Hastanın ilaçları ve metabolitlerini metabolize etme ve itrahe etme yetenekleri (hepatik ve renal faktörler ve genetik faktörler)
5. Hastanın artırılmış, azaltılmış veya değiştirilmiş ilaç aktivitesini kompanse etme yeteneği (homeostaz)
6. in terapötik kontrolün yok olduğu veya yan tesirlerin meydana geldiği durumlarda, bunu önleme ve uygun davranışı gösterme yeteneği

İlaç etkileşmelerinin meydana gelmesini mümkün olduğunca engellemek için neler yapılabilir?

1. Hastadan çok iyi bir anamnez almak, kullandığı her türlü ilacı sorgulamak (reçete ile veya reçetesiz satılan -OTC- ilaçlar ve otlardan hazırlanan preparatlar) ve bunları hastanın anlayabileceği dilde çok açık olarak sormak
2. Mümkünse çoklu ilaç tedavisinden sakınmak veya en azından hastanın kullandığı ilaç sayısını azaltmak. Çünkü advers ilaç reaksiyonlarının insidansı reçeteye yazılan ilaçların sayısı ile artış göstermektedir. Bunu yapmanın yollarından biri yazılan ilaçların süresi için bir limit koymaktır, özellikle antibiyotikler için.
3. Çoklu ilaç tedavisi gerekiyorsa, klinikte önemli etkileşimleri bilinen ilaçları yazmaktan kaçınmak, alternatifleri varsa onları tercih etmek. Örneğin antikoagülanlarla birlikte kullanılacaksa aspirin veya NSAİİ'lar yerine parasetamol (asetaminofen)'u, simetidin yerine ranitidin'i, hipnosedatif olarak kullanılan barbitüratlar yerine kısa etkili benzodiazepinler'i tercih etmelidir

veya vakaya ve duruma göre ilaç yerine psikoterapi düşünülmelidir. Ciddi reaksiyonlara neden olabilecek ilaç kombinasyonlarından kaçınılmalıdır (örneğin nonselektif MAO inhibitörleri ile olanlar gibi). Absorpsiyon hız ve derecesinin değiştirilmesi yönünden önemli etkileşmelerden (kolestiramin, demir ve bakır suplemanları, antiasitler, tetrasiklinler veya didenosin ile olanlar gibi) ilaçların dozlarını birkaç saat gibi bir süre farkı ile vermekle kaçınılabılır. Sabit doz oranlı ilaçlar kullanılıyorsa ürünün kompozisyonu bilinmeli ve herhangi biri ile olabilecek etkileşme potansiyeli düşünülmelidir. Genetik faktörler daima hatırd tutulmalı (örneğin, yavaş asetilleyicilerde izoniazid ve fenitoin etkileşmesi), hastalıklar ve organ disfonksiyonları (özellikle karaciğer ve böbrek) unutulmamalıdır.

4. İlaç tedavisindeki değişiklikler minimum düzeyde tutulmalıdır. Eğer değişiklik gerekliyse ve bilinen bir etkileşmeyi içeriyorsa, dozaj değişikliği önerilebilir. Dozaj ayarlaması tedaviyi dikkatli bir şekilde izleyerek yapılmalıdır. Bu özellikle antikoagülanlar ve antiepileptikler için önemlidir.
5. "Problem" ilaçlar kullanılırken özellikle dikkatli olunmalıdır ve hasta yakından izlenmelidir: Oral antikoagülanlar, oral antidiyabetik ilaçlar, digoksin, sitotoksik ilaçlar, siklosporin, antiepileptik ilaçlar, antihipertansifler, SSS'ni deprese eden veya stimüle eden ilaçlar, teofilin gibi.
6. Hasta bilgilendirilmeli ve eğitilmelidir. Non-selektif MAO inhibitörleri ile belli bazı gıdaların, soğuk algınlığı ilaçlarının ve petidin (meperidin)'in birlikte alınma riskleri, dihidropiridin grubu kalsiyum antagonisti alanlarda greyfurt, kendisi veya suyu ile ilacın etkisinin artacağı hastaya anlatılmalıdır. Alkolle beraber antidepresan ilaçlar alındığında SSS'ni deprese edici etkilerin artacağı veya alkolün metronidazol veya bazı sefalosporinlerle birlikte alındığında disulfiram-benzeri bir reaksiyonun meydana gelebileceği unutulmamalıdır. Hastanın ilacı kullanma talimatlarını, uyarıları ve etkileşme potansiyeli olan ilaçları kavradığından emin olmak için verilen bilgilerin hastaya tekrar ettirilmesi yarar sağlayabilir.

KAYNAKLAR

1. Hansten PH. Important Drug Interactions & Their Mechanisms. Basic & Clinical Pharmacology'de. Katzung BG (ed). New York, Lange Medical Books, McGraw-Hill, 8. baskı, 2001:1122-1234.
2. Kayaalp SO. İlaçların Arasındaki Etkileşmeler. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji'de. Kayaalp SO (ed), Ankara, Hacettepe-Taş Kitapçılık Ltd. Şti., 10. baskı, 2002:111-128.
3. Nies AS. Principles of Therapeutics. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics'de. Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG (ed). New York, McGraw-Hill Professional; 10. baskı, 2001:45-66.
4. Quinn DI, Day RO. Clinically Important Drug Interactions. Avery's Drug Treatment'da. Speight TM, Holford NHG (ed). Auckland, Adis International Ltd., 4. baskı, 1997:301-338.

Astma farmakogenetiği

Dr. Cansın Saçkesen¹, Dr. Ömer Kalaycı²

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Allerji ve Astma Ünitesi, Uzman Doktor¹, Profesör Doktor²

Genel anlamda "farmakogenetik" terimi herhangi bir farmakolojik ajana olan yanıtın genetik determinantlarını tanımlar. Farmakogenetik, farmakolojik ajan ve konağın yanıtı arasındaki ilişkiyi farklı şekillerde etkileyebilir (Tablo 1).

Genetik farklılıklar ilaç metabolizmasını değiştirebilir: Tiopürin ilaçların (6-mercaptopurine, 6-thioguanine ve azathiopurine) metabolizmasını değiştiren tiopürin metiltransferaz (TPMT) enzimini kodlayan genler buna örnek oluşturur. TPMT genindeki farklılıklar, tiopürin ilaçların metabolizmasının yavaşlamasına ve böylece bu ilaçların düzenli alımında toksik metabolitlerin birikimine neden olabilirler (1). TPMT geninde metabolizmayı yavaşlatarak ilaç birikimine neden olan varyantların önceden saptanarak ölüme yol açabilen toksisitenin önlenmesi günümüzde mümkündür.

Genetik farklılıklar ilaç transportunu etkileyebilir: Yakın zamanda keşfedilmiş olan membran transportunda görevli MDR1'a ait polimorfizmlerin

ağız yolu ile alınan digoksinin kan seviyeleri üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir (2,3).

Genetik farklılıklar istenmeyen ilaç etkilerine neden olabilir: G6PD eksikliği olan hastalarda bazı ilaçların alımından sonra görülen hemolitik anemi, polimorfizmlerin istenmeyen yan etkilerine ait bir örnektir (4).

Genetik farklılıklar ilaçların hedeflerini değiştirebilir: Bu özellik bazı ilaçların toksik etkilerinin artmasına neden olabilmektedir. Örneğin, membran iyon kanalını kodlayan genlerdeki polimorfizmler, antiaritmik ilaçların alımında görülen uzun QT sendromu riskini artırmaktadır (5). Genetik yapıdaki farklılıklar, ilaçların hedefledikleri yapılarda değişikliğe neden olarak ilaç yanıtını etkileyebilirler. Astma farmakogenetiği üzerine çalışmalar ilaç hedeflerindeki değişiklikler üzerine yoğunlaşmıştır. Astma farmakogenetiği çalışmalarının amacı, genetik yapılarına bakarak hangi bireylerin tedaviye iyi yanıt vereceğini veya hangi bireylerin tedaviye iyi yanıt vermeyeceğininin saptanmasıdır.

Tablo 1: Klinik önemi olan farmakogenetik etkileşimlere ait bazı örnekler

Gen	İlaç	Mekanizma	Sonuç
Tiopürin metil transferaz	Tiopürin ilaçlar	Azalmış metabolizma	Artmış sistemik konsantrasyon
MDR1	Digoksin	Transport değişikliği	Artmış sistemik konsantrasyon
G6PD	Antimalarial ilaçlar Sulfonamidler	İdiosinkrazi	Hemoliz
β2 adrenerjik reseptör	Albuterol	İlaç hedefinde değişiklik	Akut cevapta artış Taşifilaksi
ALOX5	Anti-Lökotrienler	İlaç hedefinde değişiklik	Azalmış cevap
LTC-4 sentaz	Anti-Lökotrienler	İlaç hedefinde değişiklik	Cevapta değişiklik (?)

Aynı tedavi uygulanmasına rağmen bireylerde değişken tedavi yanıtları alınıyorsa, yani bazı hastalar ilaca iyi yanıt verirken bazıları kötü yanıt veriyorsa, ilaç, farmakogenetik etkileşimleri yönünden araştırılmaya değerdir. Astma tedavisinde beklameton ve montelukast etkinliğini karşılaştıran bir çalışma hastaların tedaviye verdikleri farklı yanıtları gösteren iyi bir örnektir (6). Bu çalışmada çalışmanın ana değerlendirme parametreleri olan FEV₁ ve semptom skorlarına bakıldığında beklameton'un ortalama etkisinin montelukasttan çok daha iyi olduğu görülmektedir. Bireysel bazda bakıldığında ise her iki ilaca yanıtta büyük değişiklik göze çarpmaktadır. Her iki ilaç için, tedaviye iyi yanıt veren bireyler olduğu gibi, tedaviye yanıt vermeyen, hatta tedavi ile kötüleşen bireyler gözlenmiştir.

Bu çalışma bireylerin inhale bir steroid olan beklameton ve lökotrien antagonisti olan montelukasta verdiği yanıtlardaki farklılıkları açıkça göstermektedir. İlacın her uygulandığında aynı tedavi yanıtının tekrar etmesi bir başka farmakogenetik özelliğidir (7). Yani bir ilacın farmakogenetik bir bağlantısı olması için değişkenlikten başka farmakolojik yanıtın tekrarlanabilir olması gereklidir.

Astma tedavisinde kullanılmakta olan bütün ilaç gruplarına (glukokortikoidler, teofilin, β_2 agonistler ve anti-lökotrienler) karşı değişken tedavi cevapları rapor edilmiş olsa da farmakogenetik ilişki sadece β_2 agonistler ve anti-lökotrien ilaçlar için tanımlanabilmiştir. Bu derleme, β_2 agonistler ve anti-lökotrienlerin farmakogenetiğini araştıran çalışmalar üzerine yoğunlaşacaktır.

Astmada β_2 agonist yanıtın farmakogenetiği

Astma tedavisinde en sık kullanılan ilaçlar inhale β_2 agonistlerdir. Bunlar en etkili bronkodilatör ajanlardır ve tüm astma hastaları tarafından bronkokonstriksiyonu düzeltme amacı ile kullanılırlar. Astmada β_2 agonistlerin farmakogenetiği üzerine yapılan çalışmalar β_2 reseptör polimorfizmleri ile β agonistlere verilen farklı bireysel yanıtlar ve sık, düzenli kullanımında ortaya çıkan toksisite veya taşifilaksi etkileri arasındaki bağlantı üzerine yoğunlaşmıştır. β_2 reseptörünü kodlayan genler 5q31-32 bölgesinde yerleşmiştir. Saptanmış olan 13 polimorfizmden iki tanesi daha sık görülmekte ve genin amino terminalinde fonksiyonel yönden de önemli olan bazı amino asitlerin değişmesine neden olmaktadır (8,9). Bunlar 16. pozisyondaki arjinin ile glisin değişimi (Arg-16, Gly-16) ve 27. pozisyondaki glutamik asit ile glutamin (Gln-27, Glu-27) değişimidir. Düşük doz agonist alımından sonra Gly-16 reseptöründe "down-regulation" görülürken (9), Arg-16 "down-regulation" a dirençlidir. İki

polimorfizm arasında yüksek oranda bir birlikteliği (linkage disequilibrium) olanların %97.8'inde Gln-27 polimorfizmi de vardır (10). Bu polimorfizmler ile astma arasında bir ilişki gösterilememiştir. İlk araştırma raporları Gly-16 ile ağır astma ve artmış hava yolu yanıtı arasındaki ilişkiye dikkat çekse de henüz tutarlı sonuçlar elde edilememiştir (13).

Kronik, stabil hafif astma hastalarında düzenli inhale salbutamol alımı ile sadece gerektiğince inhale salbutamol kullanımını karşılaştıran en geniş çalışmada, düzenli salbutamol kullanımının sadece gereksinim halinde kullanıma göre bir üstünlüğü veya olumsuzluğu olmadığı saptanmıştır (14). Öte yandan, aynı sonuçlar β_2 reseptörün 16. ve 27. pozisyondaki polimorfizmlerine göre gruplandırılarak tekrar karşılaştırıldığında genotipler ile tedavi etkinliği arasında bir bağlantı olduğu görülmüştür (15) (Şekil 1). Bu çalışmada 16 hafta boyunca hastalar düzenli olarak ya da gerektiğince salbutamol kullanmışlardır. 16. pozisyonda Arjinin için homozigot (Arg/Arg) olan hastalarda düzenli salbutamol kullanıldığında sabah ekspiryum zirve akım hızında (PEF) küçük bir düşme görülmüştür. Bunu izleyen dört hafta boyunca gerektiğince salbutamol kullanımı periodunda, düşme yönündeki bu etki daha belirginleşmiştir. Çalışmanın sonunda PEF Arg/Arg genotipi olan ve düzenli salbutamol kullanan hastalarda, Arg/Arg genotipi olan ve sadece gereksinim halinde salbutamol kullanan hastalara kıyasla 30.5 ± 12.1 l/dk düşük bulunmuştur ($p=0.01$). 16. pozisyonda Gly/Gly genotipi olan hastalarda düzenli albuterol kullanımı ile sabah ekspiryum zirve akım hızı arasında ilişki bulunmamıştır. Tedavinin etkinliği ile 27. konumdaki polimorfizmler arasında da bir ilişki gösterilememiştir. Bu çalışma farklı genotipler ile albuterolün akciğer fonksiyonları üzerine etkilerini sadece kronik albuterol kullanımında araştırmakta, akut bronkodilatör etkisi ile genotipler arasındaki bağlantıya ışık tutmamaktadır. Bu sorunun yanıtı Martinez ve arkadaşları tarafından araştırılmıştır (10).

Martinez ve arkadaşları "Tucson Children's Respiratory Study" çalışmasına katılan 269 çocuğun genotiplerini belirlediler (10). Bu çocukların %14.1'i astmalıydı. 16. pozisyonda Gly/Gly olan çocuklarla karşılaştırıldığında, salbutamola yanıt verme olasılığı Arg/Arg olan çocuklarda 5.3 kat ve Arg/Gly olanlarda 2.3 kat daha fazla idi. Hem astması olan, hem de astması olmayan çocuklarda benzer eğilim saptandı. Uzun süreli salbutamol etkisini araştıran çalışmada olduğu gibi albuterolün akut bronkodilatör etkisini araştıran bu çalışmada da 27. konumdaki polimorfizmle bir ilişki gösterilemedi.

Bu iki çalışmanın sonuçları birarada ele alındığında 16. pozisyonda Arg/Arg olan bireylerin

salbutamol iyi bir akut cevap verdikleri, buna karşılık kronik kullanımda PEF hızında düşme olduğu ortaya çıkmaktadır. Birbirine zit gibi görünen bu sonuçlar Liggett'in önerdiği "reseptör kinetiğinin dinamik modeli" teorisine açıklanabilir (16). Bu teoriye göre, Gly/Gly olan bireylerin reseptörleri, endojen katekolaminler tarafından zaten baskılanmaktadır (down-regulation). Böylece reseptörleri henüz endojen katekolaminler tarafından baskılanmayan Arg/Arg bireyler kronik olarak salbutamol kullandığında taşifilaksi etkisi daha belirgin ortaya çıkmaktadır. Akut kullanımda ise reseptörler endojen katekolaminlerle baskılanmamış olduğundan, Arg/Arg genotipi olan bireylerde daha iyi bir erken cevap alınmaktadır. Gözlenen etkileri açıklamak için, bu, geçerli bir teori olabileceği gibi başka açıklamalar da mümkündür (17). Örneğin β_2 adrenerjik reseptör ile aktive olan diğer genlerin de farmakolojik cevabın şekillenmesinde önemli rolleri olabilir. 16.pozisyondaki polimorfizmlerle birlikteliği (linkage disequilibrium) olduğu bilinen 5' lider sistrondaki polimorfizmlerin de β_2 adrenerjik reseptör ekspresyonunda etkinliği olabilir.

Astmada anti-lökotrien tedavinin farmakogenetiği

Lökotrienler, araşidonik asit'ten köken alan ve birçok biyolojik aktiviteye sahip poliansatüre, lipoksijene eikosatetraenoik asit ailesidir. Lökotrien biyosentezinde temel olarak üç adet enzim görev alır: 5-lipoksijenaz (ALOX-5), LTC₄ sentaz ve LTA₄ epoksid hidrolaz.

Anti-lökotrienler, 1995 yılında astma tedavisine girmiştir. Bu ilaçların çok seçici bir etki mekanizması vardır (19,20). Lökotrien etkisini ya ALOX-5'i inhibe ederek, ya da Sisteinil lökotrien 1 (CysLT1) reseptörlerini bloke ederek durdururlar. Bu yeni sınıf moleküller bir inflamasyon yolunun selektif blokajı yoluyla astma tedavisini sağlayan ilk ilaçlardır. Ancak yukarıda da belirtildiği gibi antilökotrien tedaviye verilen bireysel yanıtlar çok değişkendir ve klinik belirteçlerine bakılarak yanıtın nasıl olacağı öngörülemez. Kronik stabil astmada montelukast tedavisi ile FEV₁'de $< -\%30$ ile $> +\%50$ arasında bir yanıt elde edilmektedir (6). Anti-lökotrien tedavi ile ilgili farmakogenetik çalışmalar lökotrien biyosentezinde görev alan iki enzime (LTC₄ sentaz ve ALOX5) ait polimorfizmlerin lökotrien biyosentezini durduran ya da reseptörleri bloke eden ajanlara verilen cevap üzerine etkili olduğunu düşündürmektedir.

Sisteinil lökotrienler (LTC₄, D₄, E₄) ve LTB₄ sentezi için ALOX-5 enzimine gerek vardır (18,21). ALOX-

5 enzimi G+C'den zengin bir promotor bölge tarafından yönetilen 85-kb'lık tek kopya bir gen ürünüdür. ALOX-5 bölgesi GENBANK veri tabanında ardışık beş adet Sp1/Egr-1 transkripsiyon faktörü bağlanma bölgesi içeren tek promotor olma özelliği taşır. ALOX-5 kor bölgesinde Sp1/Egr-1 promotor bağlanma motiflerinde (-GGGCGG-) eklenme ya da eksilme şeklinde bir dizi mutasyon keşfedilmiştir. Bu mutasyonlar gen transkripsiyonunu değiştirirler. Bu değişiklikler astmaya neden olmayıp, genetik veya çevresel faktörler nedeniyle astma fenotipi gösteren bireylerde hava yolu obstrüksiyonuna yol açan biyokimyasal mekanizmalar üzerine etkilidirler.

Normal bireylerde beş adet Sp-1/Egr-1 bağlanma motifi vardır (yabanıl tip). "Promoter reporter construct" lar kullanılan transfeksiyon çalışmaları Sp-1/Egr-1 bağlanma motiflerine bir adet eklenmesi (6 ardışık tekrar) veya bir ya da iki adet eksilmesinin (3 veya 4 ardışık tekrar) transkripsiyon aktivitesinde azalmaya yol açtığını göstermiştir (24). İn-vitro çalışmalar ışığında yürütülen klinik araştırmalar (26) ALOX-5 kor bölgesinde mutasyonu promotor olan astma hastalarının ALOX-5 inhibisyonunu sağlayan tedaviye düşük düzeyde cevap verdiklerini göstermiştir. Bir ALOX-5 inhibitörü olan ABT-761 ile yapılan çift kör plasebo kontrollü bir klinik çalışmanın sonucu hastaların ALOX-5 kor genotipine promotor göre yeniden değerlendirilmiştir. Yüksek doz ABT-761 tedavisi alan 114 kişinin, yabanıl (5/5 tekrar) veya heterozigot (4/5 veya 3/5 tekrar) genotipe sahip olan 104'ünde tedavinin birinci haftasında ve aktif tedavinin sonunda (84. gün) FEV₁'de düzelleme gösterilmiştir (Şekil 2). Aktif tedavi sonunda ortalama FEV₁ değişimi yabanıl tip hastalarda (n=64) $\%18.8 \pm 5.6$, heterozigot hastalarda (n=40) ise $\%23.3 \pm 6.0$ bulunmuştur. Buna karşılık, mutant gene sahip 10 hastada aktif tedaviden faydalanan olmamış ve ortalama FEV₁ değişimi $\%-1.2 \pm 2.9$ olarak bulunmuştur. Bu veriler, lökotrien antagonistlerinden zafirlukastın etkinliğini farklı ALOX-5 kor promotor genotiplerine göre araştıran bir başka çalışmada da desteklenmiştir (27). Bu çalışmalar açıkça ALOX-5 kor promotor bölgesinde mutant olan astma hastalarında ALOX-5 inhibisyonunun yeterli tedavi edici etkinliği olmadığını gösterse de henüz bu gözlemlerin biyokimyasal mekanizmaları açıklanamamıştır. Genotipe özgü farklı yanıtların biyokimyasal mekanizmalarını açıklamak için yürüttüğümüz çalışmaların ön sonuçları periferik kan eozinofillerinin bazal koşullarda daha düşük transkripsiyonel aktivite gösterebileceğini ve buna bağlı olarak daha düşük miktarlarda LTC₄ sentezleyebileceğini düşündürmektedir. Buna karşılık Ca-iyonofor ile maksimum stimülasyondan sonra

farklı astmalıların eozinofillerinde LTC₄ üretiminde farklılık olmamaktadır.

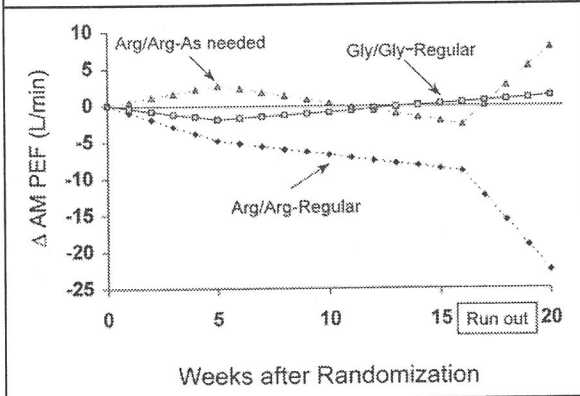
Lökotrien biyosentezinde görev alan ve farmakogenetik çalışmaların konusu olan bir diğer enzim de LTC₄ sentaz'dır. LTC₄ enzimi LTA₄'den sisteinil lökotrienlerin oluşumunu katalizler (28). LTC₄ sentaz'ın, -444C variantının bir transkripsiyon faktörü olan aktivatör protein-2 (AP-2) için bir bağlanma motifi yarattığı öne sürülmüştür (29). 444C variantı ile AP-2 için bir bağlanma bölgesinin oluşması transkripsiyonun artmasına neden olmaktadır. Yakın zamanda, Kawagishi (30) ve arkadaşlarının çalışmasında aspirin duyarlılığı olan ve olmayan astmalılarda idrarda LTE₄ düzeyi ve venöz aspirin provokasyonundan sonra oluşan artış bakımından yabancı tip A homozigot ve variant C alel taşıyıcılar arasında farklılık olmadığı belirtilmiştir. Ayrıca bu çalışmada polimorfizmlerle eozinofillerde LTC₄ sentaz aktivitesi arasında bir ilişki gösterilememiştir. Bu sonuçlar en azından toplumda LTC₄ sentazın fonksiyonel aktivitesi konusunda bazı kuşku doğurmuştur. Diğer yandan bazı klinik çalışmalar, -444C variantı varlığında lökotrien antagonistlerinin tedavi etkinliğinin daha iyi olduğunu iddia etmektedir. Sampson (31) ve arkadaşlarının çalışma bulgularına göre zafirlukast ile tedavi edilen astmalılarda, 444. lokusda A aleli için homozigot olanların (n=10) FEV₁ değerleri C/C veya C/A genotipi olanlara (n=13) göre daha düşüktür. Özetlenecek olursa, LTC₄ sentaz lokusunun varyantlarının

farmakogenetik çalışma sonuçları tutarlı değildir. Lökotrien biyosentezinde birden fazla varyantın kombine etkisi olup olmadığı gelecekte anti-lökotrien tedavi çalışmalarına yeni bir soluk getireceği umut edilen yeni araştırma konularıdır.

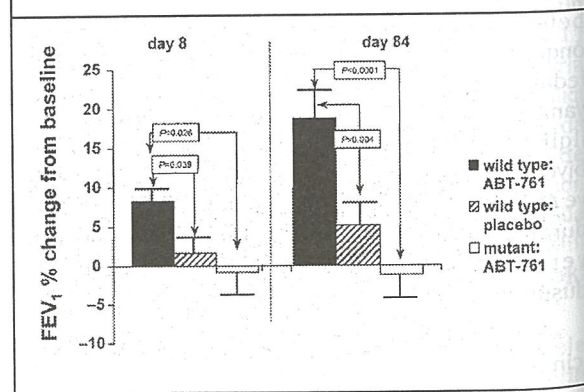
Sonuçlar

Astma hem çevresel hem de genetik determinantları olan kompleks bir hastalıktır. Bu kompleks hastalığın özelliklerinden biri de hastaların uygulanan ilaçlara homojen yanıt vermemesi ve yanıtlardaki bireysel değişkenliğin çok fazla olmasıdır. Bilimsel gözlemler, bu değişkenliğin en azından bir kısmının, bireyler arasındaki genetik farklılıklardan kaynaklanabileceğini düşündürmektedir. Astma, birden fazla fenotiple karakterize bir hastalıktır. Gelecekte astmalı hastalara sahip oldukları genetik özelliklere göre yararlanabilecekleri en uygun tedavi modelinin seçimi mümkün olabilecek ya da yan etkilere neden olabilecek ilaçların tedavi seçenekleri arasından çıkartılması ile hastalar istenmeyen yan etkilerden korunabilecektir. Bu alanda ihtiyaç duyulan klinik çalışmaların yapılması ve yeni teknolojilerin geliştirilmesi ile hastaların genetik bilgileri kısa zamanda ve en ucuz şekilde elde edilecek ve bireysel klinik uygulamalar için en uygun tedavi modeli hazırlanabilecektir.

Şekil 1: Farklı B16 genotiplerinde β agonist tedaviyle zamana göre sabah ekspiryum zirve akım hızında gözlenen değişim eğrisi (yayıncının izniyle)



Şekil 2: ABT-761 tedavisi (dolu kolonlar) veya plasebo tedavisi (çizgili kolonlar) olan, ALOX-5 kor promotor bölgesi yabancı genotipte olan ve yabancı tip alel içermeyen hastaların (açık kolon) tedavi öncesine göre FEV₁ değişim yüzdeleri (yayıncının izniyle)



KAYNAKLAR

1. Coulthard SA, Hall AG. Recent advances in the pharmacogenomics of thiopurine methyltransferase. *Pharmacogenomics J* 2001;1:254-261.
2. Meyer UA. Pharmacogenetics and adverse drug reactions. *Lancet* 2000;356:1667-1671.
3. Hoffmeyer S, Burk O, von Richter O, Arnold HP, Brockmoller J, John A, Cascorbi I, Gerloff T, Roots I, Eichelbaum M, Brinkmann U. Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene: multiple sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97:3473-3478.
4. Sukumar S, Colah R, Mohanty D. G6PD gene mutations in India producing drug-induced haemolytic anaemia. *Br J Haematol* 2002;116:671-672.
5. Priori SG, Barhanin J, Hauer RN, Haverkamp W, Jongsma HJ, Kleber AG, McKenna WJ, Roden DM, Rudy Y, Schwartz K, Schwartz PJ, Towbin JA, Wilde AM. Genetic and molecular basis of cardiac arrhythmias: impact on clinical management parts I and II. *Circulation* 1999;99:518-528.
6. Malmstrom K, Rodriguez-Gomez G, Guerra J, Villaran C, Pineiro A, Wei LX, Seidenberg BC, Reiss TF. Oral montelukast, inhaled beclomethasone, and placebo for chronic asthma. A randomized, controlled trial. Montelukast/Beclomethasone Study Group. *Ann Intern Med*. 1999;130:487-495.
7. Drazen JM, Silverman EK, Lee TH. Heterogeneity of therapeutic responses in asthma. *Brit Med Bull* 2000; 56:1054-1070.
8. McGraw DW, Forbes SL, Kramer LA, Witte DP, Fortner CN, Paul RJ, Liggett SB. Transgenic overexpression of beta(2)-adrenergic receptors in airway smooth muscle alters myocyte function and ablates bronchial hyperreactivity. *J Biol Chem*. 1999;274:32241-32247.
9. Green SA, Turki J, Innis M, Liggett SB. Amino-terminal polymorphisms of the human beta 2-adrenergic receptor impart distinct agonist-promoted regulatory properties. *Biochemistry*. 1994;33:9414-9419.
10. Martinez FD, Graves PE, Baldini M, Solomon S, Erickson R. Association between genetic polymorphisms of the beta2-adrenoceptor and response to albuterol in children with and without a history of wheezing. *J Clin Invest* 1997;100:3184-3188.
11. Reihnsaus E, Innis M, MacIntyre N, Liggett SB. Mutations in the gene encoding for the beta 2-adrenergic receptor in normal and asthmatic subjects. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1993;8:334-339.
12. D'amato M, Vitiani LR, Petrelli G, Ferrigno L, di Pietro A, Trezza R, Matricardi PM. Association of persistent bronchial hyperresponsiveness with beta2-adrenoceptor (ADRB2) haplotypes. A population study. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1968-1973.
13. Barnes KC. Atopy and asthma genes-where do we stand? *Allergy* 2000;55:803-817.
14. Drazen JM, Israel E, Boushey HA, Chinchilli VM, Fahy JV, Fish JE, Lazarus SC, Lemanske RF, Martin RJ, Peters SP, Sorkness C, Szeffler SJ. Comparison of regularly scheduled with as-needed use of albuterol in mild asthma. Asthma Clinical Research Network. *N Engl J Med*. 1996;335:841-847.
15. Israel E, Drazen JM, Liggett SB, Boushey HA, Cherniack RM, Chinchilli VM, Cooper DM, Fahy JV, Fish JE, Ford JG, Kraft M, Kunselman S, Lazarus SC, Lemanske RF, Martin RJ, McLean DE, Peters SP, Silverman EK, Sorkness CA, Szeffler SJ, Weiss ST, Yandava CN. The effect of polymorphisms of the beta(2)-adrenergic receptor on the response to regular use of albuterol in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:75-80.
16. Liggett SB. Pharmacogenetics of beta-1- and beta-2-adrenergic receptors. *Pharmacology*. 2000;61:167-173.
17. Palmer LJ, Silverman ES, Weiss ST, Drazen JM. Pharmacogenetics of asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165:861-866.
18. Samuelsson B, Dahlen SE, Lindgren JA, Rouzer CA, Serhan CN. Leukotrienes and lipoxins: structures, biosynthesis, and biological effects. *Science* 1987;237:1171-1176.
19. O'Byrne PM, Israel E, Drazen JM. Antileukotrienes in the treatment of asthma. *Ann Intern Med*. 1997;127:472-480.
20. Drazen JM, Israel E, O'Byrne PM. Treatment of asthma with drugs modifying the leukotriene pathway. *N Engl J Med*. 1999;340:197-206.
21. Samuelsson B. Leukotrienes: mediators of immediate hypersensitivity reactions and inflammation. *Science*. 1983;220:568-575.

22. Hoshiko S, Radmark O, Samuelsson B. Characterization of the human 5-lipoxygenase gene promoter. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1990;87:9073-9077.
23. Funk CD, Hoshiko S, Matsumoto T, Radmark O, Samuelsson B. Characterization of the human 5-lipoxygenase gene. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1989;86:2587-2591.
24. Silverman ES, Du J, De Sanctis GT, Radmark O, Samuelsson B, Drazen JM, Collins T. Egr-1 and Sp1 interact functionally with the 5-lipoxygenase promoter and its naturally occurring mutants. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1998;19:316-323.
25. Silverman ES, Du J, Williams AJ, Wadgaonkar R, Drazen JM, Collins T. cAMP-response-element-binding-protein-binding protein (CBP) and p300 are transcriptional co-activators of early growth response factor-1 (Egr-1). *Biochem J*. 1998;336:183-189.
26. Drazen JM, Yandava CN, Dube L, Szczerback N, Hippensteel R, Pillari A, Israel E, Schork N, Silverman ES, Katz DA, Drajesk J. Pharmacogenetic association between ALOX5 promoter genotype and the response to anti-asthma treatment. *Nat Genet*. 1999;22:168-170.
27. Anderson W, Kalberg C, Edwards L, Fling M, Binnie C, Nguyen O, Sherman P, Sprankle K, Wagner M, Rickard K, Manasco P. Effects of polymorphisms in the promoter region of 5-lipoxygenase and LTC₄ synthase on the clinical response to zafirlukast and fluticasone. *Eur Respir J* 2000;16(suppl B):183s.
28. Lam BK, Austen KF. Leukotriene C-4 synthase: a pivotal enzyme in the biosynthesis of the cysteinyl leukotrienes. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:S16-S19.
29. Sanak M, Pierzchalska M, Bazan-Socha S, Szczeklik A. Enhanced expression of the leukotriene C4 synthase due to overactive transcription of an allelic variant associated with aspirin intolerant asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2000;23:290-296.
30. Kawagishi Y, Mita H, Taniguchi M, Maruyama M, Oosaki R, Higashi N, Kashii T, Kobayashi M, Akiyama K. Leukotriene C4 synthase promoter polymorphism in Japanese patients with aspirin-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:936-942.
31. Sampson AP, Siddiqui S, Buchanan D, Howarth PH, Holgate ST, Holloway JW, Sayers I. Variant LTC synthase allele modifies cysteinyl leukotriene synthesis in eosinophils and predicts clinical response to zafirlukasy. *Thorax* 2000;55(Suppl 2):S28-S31.

Shiga toksin üreten *Escherichia coli* enfeksiyonları

Dr. Alpaslan Alp¹, Dr. Banu Sancak²

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Yardımcı Doçenti¹, Öğretim Görevlisi²

Shiga toksin üreten *Escherichia coli* (Shiga Toxin Producing *E. coli* : STEC) suşlarının neden olduğu gastrointestinal hastalıklar, günümüzde önemli bir sağlık sorunu oluşturmaktadır. STEC enfeksiyonları ile mücadelede en önemli basamak, hastalığın erken tanısı ve enfeksiyon kaynağının saptanmasıdır.

STEC'i diğer patojenik *E. coli* suşlarından ayıran özellik, bir toksin salgılamasıdır. Bu toksin Vero hücrelerinde (Afrika yeşil maymunu böbrek hücreleri) geriye dönüşümü olmayan sitopatik etki oluşturmaya nedeniyle verotoksin (VT) olarak isimlendirilmiştir. 1980'li yıllarda, verotoksijenik *E. coli* suşlarının hemorajik kolit (HC) ve hemolitik üremik sendrom (HÜS) ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (1). Ayrıca, bu iki hastalığa neden olan bazı verotoksijenik *E. coli* suşlarının, daha önceden O157:H7 olarak tanımlanmış olan serotip olduğu belirlenmiştir. STEC suşlarının birçok serotipi mevcuttur, ancak insanlarda en çok hastalık oluşturan serotip O157:H7 serotipidir.

O'Brien ve arkadaşları, üretilen toksini saflaştırmışlar ve bunun, *Shigella dysenteriae* tip 1 tarafından üretilen Shiga toksin (Stx) ile benzer yapı ve biyolojik aktiviteye sahip olduğunu görmüşlerdir (2). Ayrıca bu sitotoksinin anti-Shiga toksin ile nötralize edilebildiğini göstermişler ve bunu Shiga-benzeri toksin (SLT) şeklinde isimlendirmişlerdir. Bugüne kadar SLT ve VT terimleri birbirlerinin yerine kullanılmamıştır.

Anti-Shiga toksinin, bazı STEC suşlarının sitotoksik etkisini nötralize edememesi nedeniyle, birden fazla Stx geni olabileceği düşünülmüştür. Ayrıca, nötralize edilemeyen suşlara karşı geliştirilmiş antiserum verildiğinde de Stx'in nötralize olmadığı görülmüştür. Bu antikör nötralizasyon çalışmaları sonucunda, bazı STEC suşlarının sadece anti-Stx tarafından nötralize edilebilen toksin ürettiği (Stx1), bazılarının ise sadece nötralize edilemeyen toksin ürettiği (Stx2) gösterilmiştir (3).

Patogenez

STEC enfeksiyonunun patolojisinden ve hayatı tehdit eden sekellerinden Shiga toksin üretimi sorumludur. Hastalığın patogenezinde, bakteri ve konak arasındaki bir dizi ilişki de rol oynar. Oral yoldan alınan STEC'nin, öncelikle mide asiditesinden kurtulması, daha sonra da normal barsak florasında bulunan diğer mikroorganizmalarla yarışarak, barsakta kolonize olması gerekmektedir. Barsak lümeninde üretilen Shiga toksin, intestinal epitel tarafından absorbe edildikten sonra kana karışır. Böylece hedef hücre yüzeyinde bulunan spesifik toksin reseptörleri uyarılır, lokal ve sistemik etkiler meydana gelir.

Barsakta Kolonizasyon

STEC suşlarının virulansını belirleyen en önemli özelliklerden biri, intestinal epitel hücrelerine adezyon yeteneğidir. Bunun sonucunda barsakta kolonizasyon sağlanır. STEC suşlarının enfeksiyöz dozu, ETEC ve EPEC suşlarınınkinden çok daha düşüktür (4).

STEC suşları mide asiditesine karşı dirençlidirler. O157:H7 STEC'in düşük asiditeli yiyeceklerde yaşayabildiği gösterilmiştir. Aside dirençlilik, rpoS geni tarafından kodlanır. Bu genin kodladığı sigma faktörü, *E. coli*'nin pH 2.5 altında uzun süre yaşayabilmesini sağlar. rpoS'te meydana gelen mutasyonlar, aside direnç fenotipinde değişikliğe yol açmakta ve bunun sonucunda farklı enfektiviteye sahip STEC suşları ortaya çıkmaktadır.

STEC suşları, bağlanma sonrasında enterositlerde ultrastrüktürel değişikliklere yol açar. Bakterinin bağlandığı hücrelerin olduğu bölgelerde mikrovilli kaybolurken; bakterinin bağlanmadığı kısımlarda uzamış mikrovilliler görülür. Bu olaya attaching & effacing (A/E; bağlanma ve silinme) fenomeni denir. Bu olayın nedeni, yapışan bakterinin altında aktin

Ancak bu sırada STEC sayısı oldukça düşüktür veya barsaktan tamamen elimine olmuşlardır. Ayrıca bazı olgularda, hastaneye başvuru sırasında diare sona ermiştir ve tanı için sadece rektal sürüntü örneği alınabilir. Bu nedenlerle, tanı için kullanılacak yöntemler çok duyarlı olmak zorundadır. STEC enfeksiyonu klinik olarak inflamatuvar barsak hastalıkları, apandisit, intestinal obstrüksiyon ve Clostridium difficile enfeksiyonu ile karıştırılabilir. Bu nedenle gereksiz cerrahi ve invaziv tanı yöntemlerinin kullanılmasını önlemek ve STEC enfeksiyonunda kontraendike olan antibiyotik tedavisinin verilmesini önlemek için, hızlı tanı şarttır. Tanısal yöntemler fekal örneklerde veya fekal kültürde Shiga toksin varlığının saptanması, Stx geninin varlığının saptanması ve STEC'in izolasyonunu kapsar.

Shiga Toksin Saptanması

Doku Kültürü Sitotoksiste Yöntemleri:

Shiga toksinin Vero hücrelerine karşı sitotoksik etki göstermesi tanıda altın standart olarak kabul edilmektedir. Vero hücreleri, hücre zarlarında çok sayıda Gb3 ve Gb4 (Stx2e için spesifik reseptör) içerirler. Bu nedenle tüm Shiga toksin varyantlarını saptamak için kullanılabilirler. Vero hücre sitotoksiste yöntemi ile dışkı ekstresinde veya dışkı kültürü filtratında Shiga toksin saptanması mümkündür. Vero hücreleri steril ekstre veya filtratlarla muamele edildikten sonra, 48-72 saatlik inkübasyon süresi sonunda sitopatik etkiler yönünden incelenirler. Karışık fekal kültürlerin polimiksin B ile muamele edilip, hücrelere bağlı Shiga toksinin açığa çıkması sağlanarak Vero hücre yönteminin duyarlılığı artırılmıştır. Ancak herhangi bir filtratın neden olduğu sitotoksiste, başka bir bakteriyel ürün veya toksin tarafından da oluşturulmuş olabileceği için, pozitif örnekler mutlaka spesifik Stx1 veya Stx2 antikoları ile nötralizasyon testine tabi tutulmalıdırlar. Doku kültürü sitotoksiste yöntemi değerli bir yöntem olmasına rağmen, yapılması çok emek isteyen ve uzun süren bir yöntemdir (en az 48-72 saat).

Shiga Toksinin Direkt Olarak Saptanması İçin ELISA Yöntemi:

Son yıllarda fekal izolatlarda Stx1 ve Stx2'nin saptanması amacıyla birçok ELISA yöntemi geliştirilmiştir. Bu yöntemlerin çoğu, toksine karşı immobilize antikoların kullanıldığı sandviç teknikleridir. Bağlanan toksin, ikinci bir Stx-spesifik antikor ve bunu takiben anti-Ig-enzim konjugatı kullanılarak saptanır. Bazı ELISA'larda solid fazda saflaştırılmış Gb3 kullanılır. Bazılarında ise solid

fazda hidatik kist sıvısı kullanılır. Çünkü bu sıvı P1 glikoproteini içerir ve bu glikoproteinin Shiga toksini bağlama özelliği vardır.

Saf izolatlarla yapılan çalışmalarda Stx-ELISA yöntemlerinin özgüllüğü, verositotoksiste yöntemleri ile çok yakın çıkmıştır. Ancak duyarlılık, verotoksiste yöntemlerine göre düşüktür. Direkt fekal ekstrelerden, çok düşük seviyedeki Shiga toksini saptamada yetersiz kalabilmektedirler. Fekal kültürlerde ELISA duyarlılığı daha fazladır. Çünkü fekal kültürlerde Shiga toksin miktarı daha çoktur. Özellikle polimiksin B ve mitomisin eklenmiş besiyeri kullanıldığında Stx1 ve Stx2 açığa çıktığından, ELISA duyarlılığı artmaktadır. Ayrıca, klinik örnekteki bakteri sayısının fazla olması açısından, ELISA yöntemi için örnek, hastalığın erken evresinde alınmalıdır (15).

Shiga Toksin Genlerinin Saptanması

DNA ve Oligonükleotid Problemlerle Hibridizasyon:

Stx1 ve Stx2 genlerinin klonlanması, STEC saptanmasında DNA problemlerinin kullanım alanına girmesini sağlamıştır. Bu amaçla yapılan ilk çalışmalarda 32P ve 35S ile işaretli problemler kullanılarak çok sayıda fekal E.coli izolatu saptanabilmiştir. Bu tür yöntemler Stx1, Stx2 veya her iki geni birden taşıyan suşları yüksek duyarlılık ve özgüllükle saptayabilmektedirler. Ancak radyoizotopların kullanılması nedeniyle klinik laboratuvarlar için çok uygun yöntemler değildirler. Bu nedenle son zamanlarda, digoksinin ve biotin gibi radyoaktif olmayan maddeler ile işaretli Shiga toksin problemleri, yine aynı yüksek duyarlılık ve özgüllükle kullanılmaktadır. Stx genlerinin nükleotid dizilerinin bilinmesi, STEC saptanmasında sentetik oligonükleotid problemlerinin de kullanılabilmesini sağlamıştır. Bu oligonükleotid problemlerinin bir kısmı, tüm toksin genlerinde bulunan ortak dizilerden oluşur ve böylece tüm toksin tipleri saptanabilir. Bazı problemler ise her toksine özgü spesifik dizilerden oluşur ve Stx1, Stx2 ve Stx2'e genlerinin birbirinden ayırdedilmesini sağlar.

PCR:

Stx genlerinin dizilerinin bilinmesi aynı zamanda, PCR kullanılarak çeşitli oligonükleotid primerleri ile Stx genlerinin amplifikasyonunu sağlamıştır (16). Tek bir koloniden elde edilen DNA ekstresi, karışık sıvı kültürleri, karışık kolonileri ve hatta direkt fekal veya besin ekstreleri PCR için kalıp DNA olarak kullanılabilirler. PCR ile, mikrobiyolojik tanımlamanın güç olduğu dışkı ve besin maddeleri gibi örneklerde Stx genlerinin saptanması daha kolaydır. Ayrıca ölü

organizmalar içeren örneklerde de Stx genleri saptanabilmektedir. PCR yönteminin duyarlılığı çok yüksektir. Yapılan duyarlılık çalışmalarında, 1000'den az sayıda genomun amplifiye edilmesiyle, gözle görülebilir Stx1 ve Stx2 bantları oluşabildiği gösterilmiştir. PCR ürünlerine, işaretli bir probla Southern hibridizasyon uygulandığında, 10'dan az sayıdaki Shiga toksin içeren bakteri genomunun saptanabildiği gözlenmiştir. Kalıp DNA dışkıdan hazırlandığında ise duyarlılığın 100 kat kadar azaldığı görülmüştür. Bunun nedeni dışkıda bulunan Taq polimeraz inhibitörleridir. Taq polimeraz inhibitörlerinin besin maddelerinde de bulunduğu bilinmektedir. Bu tür örneklerde PCR duyarlılığını arttırmak için, örnek önce 4 saat süreyle sıvı besiyeri içinde zenginleştirilmekte, böylece hem inhibitörler seyreltilmekte, hem de çok az sayıda olabilecek hedef DNA'lar bakteri üremesiyle çoğaltılmaktadır.

Günümüzde rutin kullanımı artmakta olan PCR yöntemi, artık çok pahalı bir yöntem olmaktan çıkmıştır. Bugün için maliyeti ELISA yöntemi ile hemen hemen aynıdır. En büyük avantajı ise 1-2 gün içinde sonuç alınabilmesidir.

Shiga Toksin Üreten Bakterinin İzolasyonu

Her ne kadar moleküler yöntemlerle STEC suşları saptanabilmekteyse de, kesin tanısal yöntem bakterinin izolasyonudur. Böylece hem moleküler yöntemler doğrulanmakta, hem de bakteri tiplendirmesi için O:H serotiplendirmesi, faj tiplendirmesi, RFLP, pulsed-field jel elektroforezi gibi ek yöntemler kullanılabilir.

O157 STEC için Kültür ve İmmünolojik Yöntemler:

Uzun yıllar STEC izolasyonunda en çok kullanılan agar, sorbitol-MacConkey agar olmuştur. O157:H7 ve O157:H⁻ suşlarının çoğu sorbitolü fermente edememeleri ile, fekal izolatlarda bulunan diğer *E.coli* serotiplerinden ayrılırlar. Sorbitol-MacConkey agarda 18-24 saatlik inkübasyondan sonra renksiz, sorbitol-negatif koloniler gözlenir. Koloniler O157 ve H7 antiserumları kullanılarak lamda veya tüpte aglütinasyon ile test edilebilirler. Ancak bütün O157 suşları Shiga toksin üretmediğinden, bunun anlaşılması için doku kültürü veya ELISA yöntemleri uygulanmalıdır.

Sorbitol-MacConkey agarın duyarlılığı, plakta üreyen diğer organizmalar arasından nonfermenter kolonilerin bazen güçlükle görülebilmesi nedeniyle düşmektedir. Bu nedenle Chapman ve arkadaşları Sorbitol-MacConkey agarı sefiksimsiz ve ramnoz ile zenginleştirmişlerdir (17). Sefiksimsiz *Proteus* türlerinin üremesini önlemekte, ramnoz ise sorbitol-negatif

non-O157 *E.coli* suşları tarafından fermente edilmektedir (O157 suşları ramnozu fermente etmezler). Bazı çalışmalarda da sorbitol-MacConkey agar sefiksimsiz ve potasyum telüritle zenginleştirilmiştir. Sorbitol-MacConkey agar yöntemi ucuz ve kolay bir yöntemdir, ancak bu yöntemle esas olarak O157 serogrubu tanımlanabilmektedir.

O157:H7 STEC suşlarını diğer *E.coli* suşlarından ayıran bir diğer biyokimyasal özellik, β -D-glukuronidaz yapamamalarıdır. Bu enzim fluorojenik olarak 4-metilumbeliferil- β -D-glukuronid substratı kullanılarak, veya kolorimetrik olarak 5-bromo-6-kloro-3-indolil- β -D-glukuronid ile zenginleştirilmiş plaklarda saptanabilmektedir. Bu yöntemlerle yapılan çalışmalarda yüksek izolasyon oranları elde edilmiştir. Ancak bu yöntemler de O157 serogrubu için geçerlidirler.

Son zamanlarda *E.coli* için selektif ajanlar ve β -D-glukuronidaz ile β -galaktosidaz için kromojenik substratlar içeren bir besiyeri geliştirilmiştir (Rainbow agar O157). Bu besiyerinde glukuronidaz-negatif, galaktosidaz-pozitif O157 suşları siyah koloniler olarak görülürken; kommensal *E.coli* suşları pembe koloniler olarak görülmektedir.

Fekal örneklerin, poliklonal anti-O157-fluoresein izotiyosiyanat ile direkt olarak immünfloresan yöntemiyle boyanması da, sorbitol-MacConkey agar yöntemi kadar duyarlı bir yöntemdir. Bu yöntemle 2 saat içinde sonuç alınabilmektedir. Fekal örneklerde O157 antijenini hızlı bir şekilde saptamaya yönelik ELISA kitleri de mevcuttur. Bu iki yöntemin de kültür veya Shiga toksin gösterilmesi ile doğrulanmaları gerekmektedir.

STEC İzolasyonu için İmmünomanyetik Ayrıştırma:

İmmünomanyetik ayrıştırma teknikleri, fekal örneklerde çok az miktarda bulunan STEC suşlarının izolasyonunu kolaylaştırmak amacıyla geliştirilmiştir. Bu yöntemde anti-LPS antikoları ile kaplanmış manyetik boncuklar, sıvı kültürü veya dışkı süspansiyonu ile karıştırılır. Boncuklar ve bağlanmış bakteriler manyetik bir alanda hapsedilir, bağlanmamış kısımlardan kurtulmak için birkaç kez yıkama işlemi yapılır. Daha sonra boncuklar plaklara ekilir; üreyen kolonilerin uygun O antiserumu ile reaksiyonlarına ve Shiga toksin üreten üretilmediklerine bakılır. O157 suşları ile yapılan çalışmalarda bu yöntemin direkt kültür yöntemlerinden 100 kat daha duyarlı olduğu gösterilmiştir. Yöntemin dezavantajı, serogrup spesifik olmasıdır. Ancak bilinen STEC serogruplarının saptanmasında çok faydalı bir yöntemdir (bir salgın kaynağını araştırırken, yiyeceklerin test edilmesinde kullanılabilir).

ROVA MYCINE®

Spiramisin

Dünden bugüne, bugünden yarınlar.

16 C'lu makrolid antibiyotik

- ▶ ASYE ve ÜSYE'de etkili tedavi¹⁻⁴
- ▶ Hücre içi patojenlere karşı belirgin aktivite²
- ▶ İlaç etkileşimlerine güvenilir çözüm³
- ▶ Gebelerde kullanım olanağı

KAYNAKLAR

1. Manolopoulos, L. et al. "Spiramycin versus penicillin V in the empiric treatment of bacterial tonsillitis" British Journal of Clinical Practice, 43:3, 1989
2. Rubinstein, E., Keller, N. "Spiramycin renaissance". Journal of Antimicrobial Chemotherapy 42, 1998, pp.572
3. Descotes, J. "Chemical Structure and Safety of Spiramycin" Drug Investigation 6:1, 1993
4. Rocha, R.I. "Comparison of spiramycin and clarithromycin for community-acquired lower respiratory tract infections" Int J Clin Proc., September 53:6 1999

FORMÜLÜ: Her kaplanmış tablet, 3.000.000 IU ya eşdeğer 689,6 mg spiramisin ve boyar madde olarak titanium dioksit içerir. **ENDİKASYONLARI:** Spiramisin makrolid ailesine ait bir antibiyotiktir. Duvarı mikroorganizmaların neden olduğu aşağıdaki hastalıkların tedavisinde kullanılır: KBB, bronkopulmoner kütanöz, ağız boşluğu, genital (özellikle prostatit) ve kemik enfeksiyonları -Meningokok menenjitinin profilaksi. Rifampinin kontrendike olduğu durumlarda spiramisin meningokok menenjitisi tedavisinde kullanılmaz. -Akut romatizmal ateş nüksünün profilaksisinde, penisilin allerjisi olan hastalarda -Protozoal enfeksiyon toksoplazmada endikedir. **KONTRENDİKASYONLARI:** Spiramisine aşırı duyarlı olan hastalarda kullanılmamalıdır. Ergot türevleriyle kombinasyon (özellikle migren için verildiyse). **UYARILAR/ÖNLEMLER:** Böbrek atılmadığı için böbrek yetmezliği olanlarda doz ayarlaması gerekmez. Laktasyonda süte geçtiği için emzirme kesilebilir. Spiramisin gebe kadınlarda kullanılabilir. **YAN ETKİLER/ADVERS ETKİLER:** Tüm aktif maddeleri içeren bu madde de az ya da çok rahatsızlığa neden olabilir. Bazen tedavinin kesilmesini gerektirebilecek bulantı, kusma, diyare gibi sindirim sistemi bozuklukları ve allerjik deni reaksiyonları görülebilir. **BEKLENİR BİR ETKİ GÖRÜLDÜĞÜNDE DOKTORUNUZA BAŞVURUNUZ. İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ VE DİĞER ETKİLEŞİMLER:** Spiramisin makrolid grubunda bulunan bir antibiyotiktir. Makrolidlerin ergot türevleri ile eş zamanlı kullanımında bazı iskelet durumları bildirilmiş olmakla birlikte, spiramisin ile ilgili herhangi bir bildiri yoktur. Spiramisin karbidopa emilimini inhibe eder ve kandaki levodopa düzeyini düşürür. Klinik gözlem sonuçlarına göre levodopa dozu ayarlanmalıdır. Muhtemel etkileşimleri engellemek amacıyla doktor ve eczacınıza almakta olduğunuz tedavileri bildirmeniz önemlidir. **KULLANIM SEKLI VE DOZU:** Eriskinlerde: Ortalama doz günde 3 MIU/gün'dür. Günlük doz 2 ila 3 defada alınmalıdır. Meningokok menenjitisi profilaksisinde: Yetişkinler: 3 MIU / 12 saatte bir, 5 gün. -Çocuklar: 75.000 IU/kg / 12 saatte bir 5 gün. **DOZ AŞIMI:** Spiramisin yüksek dozlarda bile iyi tolere edilir. Yüksek doz kullanımından dolayı ortaya çıkabilecek istenmeyen durumlarda belirtilere yönelik tedavi uygulanır. **SAKLAMA KOŞULLARI:** 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve nemli bir yerde saklanmalıdır. Çocukların ulaşamayacağı bir yerde ve ambalajında muhafaza ediniz. Doktora danışmadan kullanılmamalıdır. **TİCARİ SEKLI VE AMBALAJ MUHTEVASI:** Rovamycine 3 MIU film kaplı tablet. Her bir kaplanmış tablet spiramisin içeren 10 tabletlik ambalajlarda. KDV'li PSF: 14.318.500 - TL (18.11.2002 itibarıyla) Ruhsat Tarihi: 11.04.1994 Ruhsat No.: 168/63

Ruhsat sahibi
Aventis Pharma S.A lisansı ile
Eczacıbaşı İlaç Ticaret A.Ş.
üretim yeri
**Eczacıbaşı İlaç
Sanayi**

Daha fazla bilgi için kuruluşumuza başvurunuz.
Eczacıbaşı İlaç Pazarlama
Büyükdere Cad. Ali Kaya Sokak No: 7 / Levent 34394 İstanbul
Danışma ve Bilgi Hattı: 0800 211 70 67
www.eip.com.tr

Bu broşürün telif hakları
Eczacıbaşı İlaç Pazarlama'ya aittir.
Başka kişi ve kuruluşlar tarafından aynen ya da
değiştirilerek kullanılmamaz.

İllEczacı

Novosef®
Seftriakson disodyum

I.M.

1 Steril Flakon

Yalnız kas içine uygulanır.
Sefalosporin türü antibiyotik.

Eczacıbaşı

Ruhsat tarihi:
Ruhsat no:
Reçete ile satılır.
Novosef®
Seftriakson disodyum
1g
Her flakon
1 gram
1 Steril

Novosef®
Seftriakson disodyum

ÇALIŞMA GRUPLARINI TANIYALIM

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

Kistik Fibrozis Multidisipliner Çalışma Grubu

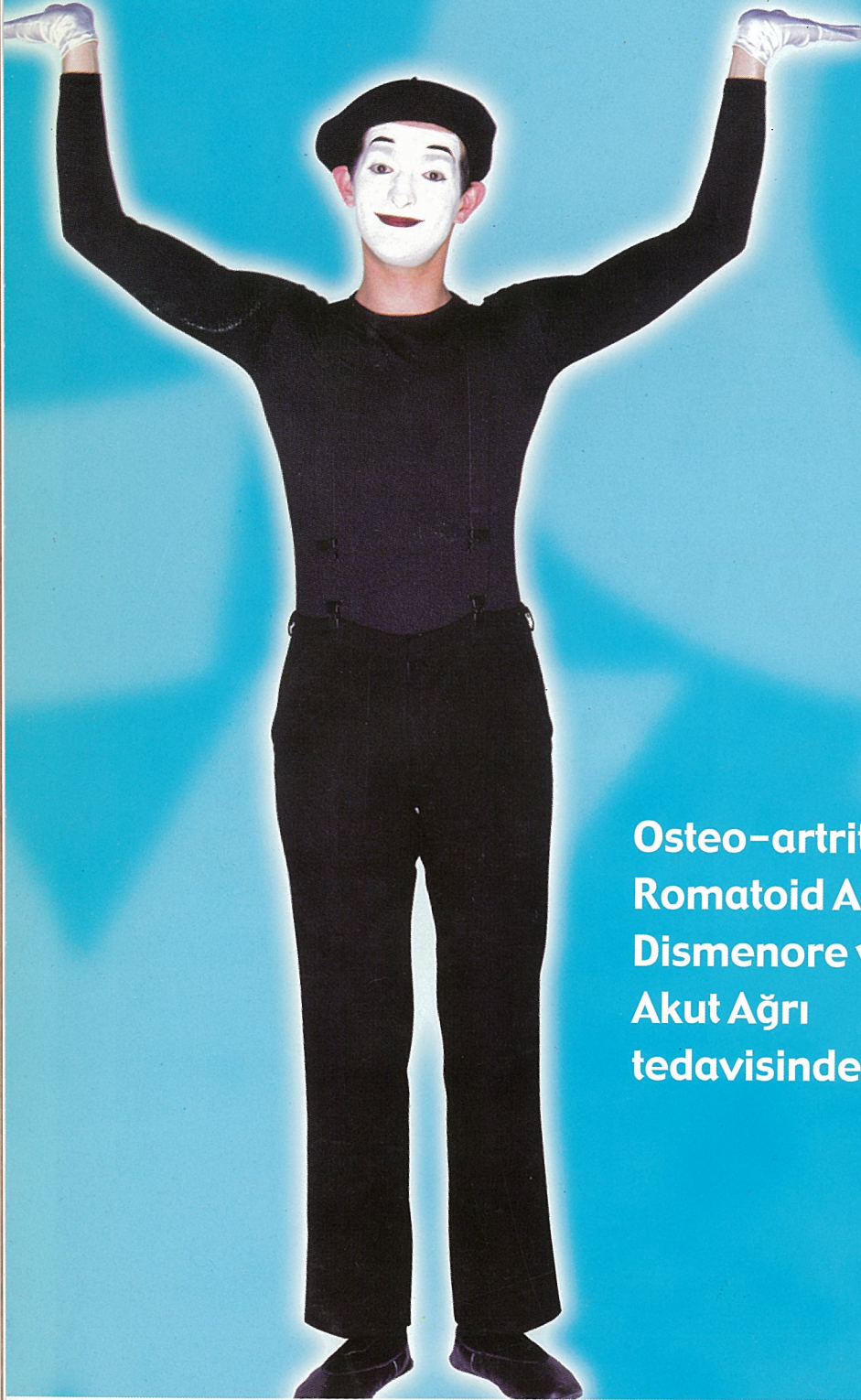
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Göğüs Hastalıkları Ünitesi liderliğinde 1995 yılından bu yana çalışmalarını sürdürmektedir. Kistik fibrozis hastalığı birçok disiplini ilgilendiren sistemik bir hastalıktır. Çalışma grubunun amacı kistik fibrozis hastalığının Türkiye’de hekimler ve diğer sağlık personeli tarafından tanınmasını ve uygun, çağdaş tedavi yaklaşımlarının yaygınlaştırılmasını sağlamak; Dünya’daki kistik fibrozis dernekleri ve çalışma grupları ile bağlantıları kurmak ve sürdürmek; kistik fibrozisli çocuklara çağdaş tedavi yöntemlerini uygulamak; hastaların ve ailelerinin bu hastalık konusunda bilgilendirilmesi; genetik tanı ve prenatal tanı yöntemlerinin uygulanması ve kistik fibrozis konusunda araştırmalar yapmaktır. Bu amaçla 1996 yılında kurulmuş olan “Kistik Fibrozis ve Çocuk Solunum Yolu Hastalıkları Derneği” bünyesinde grup içi toplantılar yapılmakta, sempozyum ve kongreler düzenlenmekte, ailelere eğitim toplantıları düzenlenmekte, kitap, kitap bölümleri ve dergilere makaleler yazılmakta, kistik fibrozis hastalığının tanı ve tedavisi konusunda projeler ile desteklenen araştırmalar yapılmakta ve uluslararası dernekler ile ilişkiler sürdürülmektedir. Çocuk Göğüs Hastalıkları bünyesinde halen aktif izlenmekte olan 150 kadar hastanın grup elemanları ile tanı ve tedavi yaklaşımlarının yapılmasının yanı sıra, Ankara dışındaki diğer merkezlerde izlenen kistik fibrozisli hastalara tanı moleküler tanı yöntemleri ve tedavileri konusunda danışmanlık hizmetleri verilmektedir.

Bu çalışma grubu içerisinde Çocuk Göğüs Hastalıkları Ünitesi, Moleküler Biyoloji Ünitesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Yüksek Okulu Kardiyopulmoner Rehabilitasyon Ünitesi, Beslenme ve Diyetetik bölümü bulunmaktadır. Çocuk Gastroenteroloji Ünitesi, Çocuk Endokrin Ünitesi, Çocuk Kardiyoloji Ünitesi, Çocuk Ruh Sağlığı Anabilim dalı, Çocuk Cerrahisi Anabilim dalı ve Sosyal Hizmetler Bölümlerinden gerekli hastalar için destek alınmaktadır. Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü prenatal tanı konusunda destekleri sürdürmektedir. Fizyoloji Anabilim dalı ile hastalığın tanısında yeni yöntemler konusunda çalışılmaktadır.



Ecrox
Rofekoksib

Tek hareketle, ağrıya son!



**Osteo-artrit,
Romatoid Artrit,
Dismenore ve
Akut Ağrı
tedavisinde ...**

Ecrox 25 mg tablet/Ecrox
Her tablette 12.5 veya 25 mg rofeko-

madde: Sarı demir oksit
Endikasyonları: Osteo-artritin
giderilmesi, erişkinlerde romatoid
belirtilerinin giderilmesi, erişkinlerde
giderilmesi, primer dismenore tedavisi
Kontrendikasyonları: Bilinmeyen
maddelerden herhangi birine karşı
bilinenlerde kontrendikedir. Asetilsalisilik
non-steroid anti-enflamatuar ilaçlarla
astım, ürtiker ya da alerji benzeri
hastalarda kullanılmamalıdır.

Uyarılar/Önemler: Non-steroid
ilaç (NSAE) tedavisi sırasında GISD
perforasyon görülebilir. Fatal gastrit
çoğunun yaşlarda ve düşüklerde görüldüğü
bu gruptaki hastalarda NSAIE ka-
olunmalıdır. Öyküsünde iskemik kalp
kişilerde rofekoaksib kullanılırken
NSAE kullananlarda, karaciğer en-
yükselmeler görülebilir. Uzun süre
sırasında renal papiler nekroz ve diğer
görülebilir. Böbrek işlevleri bozul-
yetzmezliği, karaciğer yetmezliği bul-
ADE inhibitörü ilaç kullananlar ve
yüksektir. Ağır dehidrate hastalarda
başlarken dikkatli olunmalıdır.
hipertansiyon ya da kalp yetmezliği bul-
tedavisine düşük dozlarla başlanmalı ve
Rofekoaksib ile tedavi edilen hastalarda
trombotik olaylar (ani ölüm, miyokard
olmayan angina, iskemik inme, gö-
görülebilir. Rofekoaksib tedavisi uygula-
anemi görülebilir. Rofekoaksibin
hastalardaki güvenilirliği araştırılmamıştır.

Gebelik kategorisi : C
Rofekoaksibin insanlarda anne sütüne
bilinmemektedir.

Yan Etkiler/Advers Etkiler:
çalışmalarında, rofekoaksib tedavisine
bakılmaksızın, gözlemlenmiş yan etkiler
Tüm vücut: Karın ağrısı, yorgunluk,
benzeri hastalık, alt ekstremitelerde ödem,
enfeksiyonu, ateş, sıvı retansiyonu, baş ağrısı,
aşırı duyarlılık, iştah değişikliği,
Kardiyovasküler sistem: Hipertansiyon,
taşikardi. **Sindirim sistemi:** Diyare, bulantı,
rahatsızlık, gastro-özofajiyal reflü, bu-
kusma. **Kulak, burun, boğaz:** Sinüzit,
Kas-iskelet sistemi: Sirt ağrısı. **Sinüs sistemi:**
Solunum sistemi: Bronşit. Ürogenital sistem:
enfeksiyonu.

İlaç Etkileşimleri ve Diğer Etkileşimler:
inhibitörleri, Asetilsalisilik asit, Aspirin, F
Metotreksat, Rifampisin, Teofilin, Valsartan,
söz konusu olabilir.

Kullanım şekli ve dozu: Ecrox 25 mg
ya da tok karına kullanılır. Her hastanın
en düşük etkili doz kullanılmıdır. **Osteo-artrit:**
dozun günde bir kez 25 mg ile başlanmalı ve
elde edilebilir. Önerilen en yüksek günlük doz 25 mg'dir.

Romatoid artrit: Önerilen doz günde bir kez
Önerilen en yüksek günlük doz 25 mg'dir.
primer dismenore: Önerilen en düşük günlük
tedavisinde 5 günden uzun süreli kullanılır.
50 mg'lık dozun kronik kullanımı önerilmez.
orta karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda
önerilen en düşük dozla başlanmalıdır.
yetmezliği olan hastalarda kullanılmamalıdır.
Ağır karaciğer yetmezliği olan hastalarda
yeterli veri yoktur.

Daha geniş bilgi için firmamızın
Reçete ile satılır.

Ruhsat Sahibi ve Üretim Yeri:
Sanayi ve Ticaret A.Ş. Küçükkarıştıran

KDV dahil perakende satış fiyatları (TL):
Ecrox 12.5 mg 14 tab 16.050.000 TL
Ecrox 12.5 mg 28 tab 28.890.000 TL
Ecrox 25 mg 14 tab 28.900.000 TL
Ecrox 25 mg 28 tab 56.710.000 TL

Kod No: 2003175-ECZ_142-Ecrox_10

Ruhsat sahibi ve üretim yeri
Eczacıbaşı İlaç Pazarlama
Sanayi

Daha fazla bilgi için kuruluşumuza başvurunuz.
Eczacıbaşı İlaç Pazarlama
Büyükdere Cad. Ali Kaya Sokak No: 7 Levent 34394 İstanbul
www.eip.com.tr

Bu basılı malzemenin telif hakları
Eczacıbaşı İlaç Pazarlama'ya aittir.
Başka kişi ve kuruluşlar tarafından aynen
yada değiştirilerek kullanılamaz.

Ecza

Ücretsiz Danışma ve Bilgi Hattı

0800 211 70 67

Hacettepe

Tıp Dergisi

Osteoporozla güncel yaklaşımlar

Allerjik rinit tedavisi

Konvülsiyonlu hastaya yaklaşım

Çocukluk yaş grubunda D vitamini intoksikasyonu

Çocukluk yaş grubunda hiperamonemili hastaya yaklaşım

Erişkinlerde lenfoma tedavisi

Sorun vaka: Ateş, cilt döküntüleri ve eklem ağrıları olan hasta

Hücresel ve moleküler evrim: basit moleküllerden hücrelere...

Subkütan venöz portlar

Sfingolipit ve glikojen depo hastalıkları tanı laboratuvarı

Hacettepe
Üniversitesi
Tıp
Fakültesi

