

### FARMASÖTİK MADDELER İÇİN ULUSLARARASI PATENTSİZ İSİMLERİN SEÇİMİ VE KORUNMASI \*

WHO (Dünya Sağlık Örgütü), farmasötik alanda standardizasyon da dahil, organizasyonun yetkisi içindeki herhangi bir konu üzerinde önerilerde bulunmakla yükümlüdür. 1950 de Dünya Sağlık Kongresi, WHO'nun bu yetkisini uluslararası patentsiz isimlerin (INN'ler) seçimiyle uğraşarak kullanması gerektiğine karar vermiştir. O zamanda Fransa, İskandinav ülkeleri, İngiltere ve ABD gibi çok sayıda ülkede ilaç nomenklatürünün birleştirilmesi konusunda ulusal programlar başlamıştı. WHO'nun ilk yaklaşımı bu ulusal nomenklatür komisyonların aktivitelerini eşgüdümlemek oldu. WHO daha sonraki yıllarda lider rolü oynadı ve generik isim bulma kuralları yavaş yavaş ulusal komisyonlarca benimsendi. Bugün INN'den farklı ofisinal generik isim sayısı çok azdır. Örneğin; İskandinav Ülkeleri patentsiz isim seçiminin sona erdirilmesine ve önerilen INN'lerin oto-

matik olarak benimsenmesine karar vermişlerdir.

Takip eden makale, başlangıcından beri INN programının ne şekilde geliştiğini açıklamakta, halen kullanılmakta olan seçme işlemini tanımlamakta ve INN'lerin korunma gereksinimine dikkat çekmektedir.

#### INN'LER NİÇİN GEREKLİDİR?

Kronik hasta bir şahıs yabancı ülkeye seyahat ettiğinde, bilmediği ticari marka ile satılan standart ilacını bulacağından nasıl emin olabilir? Yabancı bir reçete ile karşılaşan yerel eczacı ilacın ismini tanıyamazsa, reçeteyi hazırlaması mümkün olmayabilir. Bu, her farmasötik madde için tüm dünyada bilinen kolaylıkla bulunabilen tek, basit ve aydınlatıcı isme duyulan çok sayıda gereksinimden sadece biridir. Tescilli marka-

(\*) Murat Şumnu (H.Ü. Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, Hacettepe - Ankara) tarafından WHO Chronicle, 35, 172, 1981'den çevrilmiştir.

lar özel mülkiyet olduklarından bu amaç için uygun değildir; dahası belli bir ilacın bir çok tescilli adı olabilir. Örneğin trankilizan diazepam, veliumum da dahil en az 75 tescilli isim altında satılmaktadır. Kimyasal isimler uluslararası ve kamunun malı olduklarından teorik olarak bu amaçla kullanılabilir; ancak pratikte çok karmaşık ve sıkıcıdır. Bir preparat piyasaya çıkmadan, araştırma yapılırken kod numarası alır, ancak bu da ilacın nitelikleri hakkında hiç bir şey ifade etmediği ve hatırlanması zor olduğundan uygun değildir.

Bu gereksinmelerin farkına varılması sonucu 1950 lerde WHO her farmasötik maddeyi bir tek, uluslar arası kullanılan, generik veya patentsiz isim ile tanımlama programına başladı. Bu gün, bu gibi maddelerin hepsine piyasaya çıktığında uluslar arası patentsiz bir isim (INN) verilir.

### **SALIK VERİLEN INN'LERİN SEÇİM SÜRECİ**

Genellikle ulusal terminoloji komisyonları (veya bu olmadığında her bir farmasötik imalatçı) tarafından INN'ler için bildirilen istekler ilk kez endüstri marka tescil ofisleri ve WHO'nun yasal bölümünün işbirliği ile geliştirilen bir sürece göre muamele görür. Bu süreç 1950'de yürürlüğe girmiş ve bu gün hala yürürlüktedir.

Taslak (önerilen) INN'ler listesinin her birinde ek olarak bulunan süreç (WHO Chronicle'in bu

sayısındaki 46. listenin ek I'ine bakın) aşağıdaki gibi özetlenebilir. WHO'ya INN için matbu form ile istekte bulunduğu, Genel Direktör bunu WHO Enternasyonel Farmakope ve Farmasötik Preparatlar Uzman Danışma Heyetinin belirlenmiş üyelerine gönderir. Uzmanlar iyice tanımlan genel prensiplerin (46. Listede ek 2 de verilmiştir) ışığı altında ilaç için uygun bir isim bulurlar. Bu WHO Chronicle ve diğer yerlerde yayınlanır, taslak INN olur. Taslak isme itiraz olursa (örneğin, mevcut piyasa markasına çok benzerlik) WHO bu itirazın ortadan kaldırılmasına çalışır. İtiraz olmadığında taslak INN, SALIK VERİLEN INN olur ve aynı şekilde yayınlanır: İtiraz edilmiş taslak INN'in kullanılma olasılığı ve salık verilen INN'lerin piyasa markası olarak tescil edilmelerinden korunmalar ilerde tartışılacaktır.

### **INN'LERİN VERİLMESİNDE GENEL KURALLAR**

INN'lerin verilmesinde iki ana kural vardır.

1. INN'ler ses ve yazım olarak özgür olmalıdır. Uygunsuz şekilde uzun olmamalı ve çok kullanılan isimlerle karışmamalıdır.

2. Aralarında farmakolojik ilişki bulunan maddeler grubu için, uygun olduğunda, INN bu bağlantıyı yansıtmalıdır. Hastaya anatomik, fizyolojik, patolojik veya terapötik fikir verilebilecek isimlerden kaçınılmalıdır.

Bu ikinci kuralın belirlediği nokta, kimyasal veya farmakolojik olarak yakın maddeleri için ortak kök kullanılmasıdır. Tescilli markalardan en büyük farkı budur. Kök, isimlerin belirli bir gruba kimyasal veya farmakolojik cinse ait olduğunu belirttiğinden, ortak kök kullanımı INN'leri hakiki generik isime yaklaştırır.

Dikkat çekilmesi gereken bir diğer genel prensip yazılma basitliğidir. INN'leri söyleniş ve tercümesini kolaylaştırmak için p h yerine f kullanılır, a veya o e yerine c konulur ve th bileşiminden kaçınılarak yerine t yeğlenir (etacrynic asitte olduğu gibi).

Genel kuralların tüm metni için 46. listede ek 2'ye bakınız.

### **KISA İSİMLERE DOĞRU YÖNELİŞ**

Başlangıçta INN'ler kimyasal isimlerin kısaltılması ile türetildiklerinden oldukça uzun biçimsiz isimler ortaya çıkıyordu. Örneğin tetrasiklin serilerinde, tetrasiklin ismini klortetrasiklin, demetilklor-tetrasiklin (şimdi demeklosilin olarak değiştirilmiştir) ve oksitetrasiklin takip etmekteydi. Klor-, deme-ve oksî-gibi ön ekler ismin uzamasına neden olduğu, çok benzer ses verdiği ve birinci ana kurala uymadığından, bu gün bu katı kimyasal yaklaşımdan vaz geçilmiştir. Şimdiki yaklaşım uygun kök kullanılmasıdır. Kök kimyadan da türetilebilir. İsmi geri kalan kısmı yenilikçi ve özgün olmalıdır. (Tab-

lo 1'e bakınız). Kolay söylenen kelimeler, generik pazarlamayı ve reçete yazmayı kolaylaştırdığından bu yaklaşım, WHO'ya üye memleketlerin sağlık otoritelerince benimsenmiştir. Yıllar geçtikçe kısa INN'lerin oranı artmıştır, bugün diiyodohidroksikinolon ve noramidopirin metansulfanat sodyum kabul edilmezdi.

Kimyasal ve farmakolojik - ilgili bu grup bileşikler için ortak kök - actide dir. ACTH ve peptide den (kortikotropin ayrıca adrenokortikotropin hormon veya ACTH olarak bilinir) türetilmiştir. Her INN'in geri kalan kısmı görüldüğü gibi amino asit sayısından veya bileşiğin içerdiği ilave veya değişik amino asitlerden çıkartılmıştır.

### **TİCARİ MARKA KARMAŞASI NEDENİYLE INN'lerin ELENMESİ**

Ticari markalar ile karışmasını önlemek için INN'ler her devrede elenir. INN için başvurulduğunda istek sahibi taslak isimlerden hiç birinin önceden tescil edilmiş veya tescil edilme olasılığı olmasını belirtir. Milli terminoloji komisyonları tarafından önerilen isimler, en azından ulusal seviyede ticari marka karmaşıklığı göstermez. Bundan sonra INN'in seçilmesi sırasında WHO uzmanları, her biri kendi ülkesinde (zamanımızda bunlar Mısır, Fransa, Federal Alman Cumhuriyeti, Endonezya, Japonya, Nijerya, İngiltere, ABD ve USSR dir) ticari marka karmaşasına karşı, üzerinde düşünülen i-

**Tablo 1. Kortikotropin'e benzer etkideki sentetik polipeptiller için INN'ler.**

INN	Önerilen INN'nin Liste Numarası ve Yayınlandığı Yıl	Aminoasit No ve IUPAC Kurallarına Göre Sayıya Referans	İlave veya Değişmiş Amino Asitler
tetrokosaktit	Liste 18, 1967	24 tetrakos-	—
norleusaktit	Liste 18, 1961	25 pentokos-	norleusin
kodaktit	Liste 24, 1970	18 oktadek-	serin, lisin, lisinamit
tosaktit	Liste 24, 1970	28 oktakos-	(sentetik insan kortikotropini)
giraktit	Liste 29, 1973	18 oktadec-	glisin, arginamid
seraktit	Liste 31, 1974	39 nonatrikont-	aspatik asit, alanin glisin, glutamin, serin
trikosaktit	Liste 44, 1980	23 trikos-	tirosinamit
olsaktit	Liste 45, 1981	17 heptadek-	alanin, lisin

simleri kontrol eder. Taslak INN'ler WHO CRONICLE'de yayınlandıktan sonra ilgili gruplar tarafından, özellikle ilaç firmalarınca, son kontroller yapılır. Karmaşıklık olduğunda inanılırsa —eğer isim ticari markaların biriyle özdeş veya ona çok yakın sayılırsa— salık verilen isimlerin seçim sürecinin 5. maddesi gereğince itiraz edebilirler.

### İTİRAZLAR

Kısa INN'lere yönelmesine rağmen son yıllarda itirazlar azalmaktadır. Tüm taslak INN'lerin %11'ine itiraz edilmiştir ki bu, taslak INN'lerin 460'ının salık verilen statüyü kazanamadığı anlamına gelir. Ancak bu itirazları oluşturan ticari marka karmaşasının bir kısmı tamamen teorikdir, yeni durum

belirtilen %11'lik itiraz oranından daha iyidir. Örneğin bu taslak isimlerin yaklaşık dörtte birinin, belkide hiç bir zaman piyasaya çıkmayacak farmasötik maddeler için olduğu tahmin edilmektedir. Başka bir faktör de itiraz olduğu belirtilen bir çok ticari markanın çeşitli nedenlerle, esasen kullanılmamakta olduğudur ki karmaşıklığı akademik yapar. Akılda tutulması gereken son bir nokta da INN'leri saptanmış farmasötik maddelerin bazen tuzu veya esterleri kullanılmasıdır ki bu da değiştirilmiş isim gereklidir.

İtiraz edilen ve taslak INN olarak kalan isimler nasıl saptanabilir? Genellikle, verilen isime ilgi duyan firmalar, taslak INN'in 6-12 aylık mutad süre içinde salık verilen INN olarak yayınlanıp yayın-

lanmadığını görmek için WHO Cronicle'i izlerler, salık verilen INN olarak yayınlanmazsa itiraz olup olmadığını WHO'ya sorarlar. Her 3-4 yılda bir yayınlanan toplu INN listesinde<sup>2</sup> taslak INN'ler yıldız işareti ile açıkça belirtilir.

Taslak INN'i herhangi bir kişi kullanabilir mi? Kullanmadan önce sağlık otoriteleri ve firmalar yapılan itirazların özü hakkında WHO'dan bilgi istemelidir. İtiraz ülkede tescil edilmemiş veya kullanılmayan bir ticari marka ile ilgili ise, ulusal otorite taslak INN'i ofisinal isim olarak benimseyip kabul edebilir. Ancak sorun olan ticari marka ülkede tescil edilmiş ise, itirazın ortadan kaldırılması için ilgili milli otorite veya firma, WHO tarafından itirazı yapana baş vurulur. Eğer bu sonuç vermezse ilgili ülkede kullanılmak üzere taslak isim çok az değiştirilir. İtiraz bir ülke için sınırlı ve INN başka ülkelerde zaten kullanılmakta ise böyle bir değişikliğe baş vurulur. Buna örnek, ilk hecesinin Furamid markası ile karışabileceği düşünülen INN furosemid'in değiştirilmesidir. Bu özel ticari isim, tescil edildiği İngiltere'de kullanılmak üzere «frusemid» olarak değiştirilmiştir.

İtirazın giderilmesi girişimleri başarısız olursa veya taslak INN'in bir ülke için değiştirilmesi olanaksızsa, ilgili grubun WHO'dan söz

konusu INN'in değiştirilmesini istemekten başka seçeneği kalmaz. Şimdiye kadar bu, sadece 30 olayda görülmüştür. INN programının pürüzsüz yürütmesi ve itirazların kabul edilebilir düzeyde olması, endüstrinin iyi niyetinin artmasına ve programın yol gösterici kuralların gittikçe alışılmasına ve aynı zamanda WHO yetkililerinin INN'leri yayınlanmadan önce çok dikkatle incelemelerine bağlıdır.

### INN'lerin KORUNMASI

Süreçte, endüstrinin sadece tescilli markalarla özdeş olanlarına değil, benzer olanlarına da itiraz koşulu vardır; halbuki INN'lerin korunması önlemi, sadece INN'lerle özdeş olan tescilli marka uygulamalarını kapsar. WHO uzmanlar komitesi yirminci raporunda bu problemi fark etmiş ve INN kökleri kadar tam INN'lerin de koruma olasılıklarının incelenmesi için WHO genel direktörünü davet etmiştir.

Aralık 1977 de Genel Direktör üye ülkelerin Sağlık Bakanlarına bir tamim göndererek patent ve tescilli marka bürolarında tescilli marka dosyalarına INN'lerin katılması ile özellikle köklerin ve genelde INN'lerin en iyi şekilde korunacağına bildirmiştir. Böyle bir sistem, INN'ler ile karışan tescilli marka başvurularının saptanmasında ve reddedilmesinde ulusal otoritelere kolaylık sağlar.

2. Farmasötik maddeler için uluslararası patentsiz isimler (INN).  
Toplu liste No. 5 Cenevre, Dünya sağlık teşkilatı 1977.

Bir çok farmasötik imalatçı INN'lerin, benzer tescilli markalara karşı korunması gerektiğinin bilincindedir ve bu gibi durum ile karşılaştıklarında WHO yu uyarırlar. Böyle bir baş vuruda, Genel Direktör, ilgili ülkenin Sağlık Bakanına yazar ve INN'lerin korunmasını ister.

INN'lere benzer sayılabilecek tescilli markalar, sırasıyla diflunisal ve clofibrat içeren preparatlar için Flunisal ve Clofibril da olduğu gibi, INN'den bir harf veya hece çıkartılarak veya değiştirilerek türetilenlerdir. INN kökleri içeren tescilli markalar da benzer sayılır. Tescilli markalar için diğer uygunuz bir uygulama da çok birleşenli ürünler için INN öğelerinin birleştirilmesidir; Örnek, sulfadoksin ve trimetoprim içeren bir ürün için sulfaprim tescilli markasıdır. Böyle bir tescilli marka benimsenmesi ile sahibi INN'lerin mülkiyet hakkının bir kısmını ele geçirmiş olur ki, bu da INN'lerin patentsiz kalmaları, yeni ortak mülkiyet olma ana

prensibine ters düşer. Böyle bir uygulamada buna ek olarak belirli serilerde diğer INN'lerin seçilmesinde pratik zorluklar oluşur.

Federal Almanya'da marka tescil başvurularının reddedilmesi, INN'lerle aynı olan isimlerden, INN'lere çok benzeyen isimlere kadar genişletilmiştir. Bu, Federal Yüksek Mahkemenin yakında aldığı, INN prazepamla karışacağı gerekçesiyle prazepamin markasının tescilini reddetme kararının sonucudur. Bildiğim kadarıyla diğer ülkelerde buna benzer yasal kısıtlamalar yoktur. INN'lerin yeterli korunabilmesi büyük ölçüde tescilli marka için başvuranların iyi niyetine bağlıdır. Ancak WHO ve endüstri başvuruçularına yanıt olarak, bazı hükümetler bu konuda iş birliği yapmak isteginde olduklarını WHO'ya bildirmişler ve gerçekten INN'lere benzer markaların tescilini reddetmişlerdir. Beklenen, Federal Almanyanın başlatığı, INN'lerin kanuni korunması hareketinin WHO'ya üye tüm ülkelere yayılmasıdır.

## PEDİYATRİK MÜSTAHAZAR PROSPEKTÜSLERİ

### Cözümlememiş Bir Sorun \*

FDA (Gıda ve İlaç İdaresi) piyasaya sunulan ilaçların amaçlanan kullanımlarında güvenilir ve etkin olmaları ile doğru ve uygun etiketlenmelerini garantilemek için yasal sorumluluk taşır.

Gıda İlaç ve Kozmetik yasasında 1938 yılında yapılan değişiklikler, yeni ilaçların piyasaya sunulmadan önce güvenilirlik bakımından aklanmaları gerektiğini, 1962 yılında yapılan değişiklikler ise ilaç araştırmalarının FDA tarafından izlenmesi ve pazarlamadan önce etkili bulunmalarının gerektiğini bildirmiştir. Her iki değişiklik de pazarlama öncesi yetersiz testlerin sonucu olarak çocukların öldüğü (sülfanilamid elixiri) veya sakat kaldığı (talidomit) trajedilerin bir sonucu olarak zaman yitirilmeden hazırlanmıştır.

Hekim ve eczacı Harry C. Shirkey 1963 de çocukların ve bebeklerin kaderin bir cilvesi sonucu «ilaçlardan yoksun» duruma geldiklerini gözlemiştir.

«İlaçlardan yoksunlar» terimi, ilaçların çocuklarda yeterince denenmemesinin bir sonucu olarak prospektüslerde doza veya diğer kullanılış bilgisi eksikliği nedeniyle hasta çocukların kendilerine yarar-

lı olabilecek ilaçlardan mahrum olmaları anlamına gelir.

Bu, hem çocuklar hem de reçete yazanlar açısından istenmeyen bir durumdur. Bununla beraber günümüzde reçete ile satılan ilaçların büyük çoğunluğu için geçerlidir. Reçete ile satılan ilaçların %78 inde bebek veya çocuklarda kullanılmamaları yolunda bir açıklama vardır veya pediatrik yaş gruplarında doğru dozlar ve uygun endikasyonların belirlenmesi konusunda yeterli kadar çalışılmadığından hiç bir açıklama yoktur.

«İlaçlardan yoksunlar» kimdir? Mevzuat ve kolaylık sağlama açısından Amerikan Pediatri Akademisinin önerilerine dayanılarak aşağıdaki çocuk yaş grupları sınıflaması yapılabilir.

- Neonatal - Doğumdan 1 aya kadar.
- Bebek/Yeni yürüyen bebek - 1 aydan 2 yıla kadar.
- Çocuk - 2 yıldan 12 yıla kadar.
- Adolesan - 12 yıldan 18 yıla kadar.

Gıda İlaç ve Kozmetik yasasının amacı tıp pratiğini düzenlemek veya ona karışmak değildir.

(\*) Filiz Öner (H.Ü. Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, Hacettepe - Ankara) tarafından American Pharmacy, NS22, 6, 328, 1982'den çevrilmiştir.

FDA'ya göre hekimler bir hastayı piyasadaki bir ilaçla FDA'nın onayladığı prospektüs bilgisi dışında da kendi tıbbi yargılarına göre tedavi etmekte özgürdürler.

Yani, güvenilirlik ve etkinliği kanıtlanmış ve yetişkinlerde kullanılmak üzere etiketlenmiş ilaçlar çocuklar için de kullanılabilir. Gerçekten hiç kimse bir çocuğu bir antibiyotik veya antilösemik gibi hayat kurtarıcı bir ilaçtan kasten mahrum etmeyecektir.

#### ARAŞTIRMA KISITLAMALARI

Şu anda, çocuklarda kullanılmak için uygun şekilde prospektüslenmiş ilaç açığı olduğu kuşkusuzdur. Bu açık öncelikle pediatrik klinik farmakologların ve deneme merkezlerinin yetersizliğine bağlıdır. Bu durum ayrıca, ilaç yapımı ve araştırmacılarının, çocukların araştırmalarda denek olarak katılmaları konusundaki «bilinçli o-

lur» (deney hakkında yeterince bilgi edindikten sonra muvafakat) ile ilgili sorunların çözümlenmemiş olmasından dolayı, çocuklarda yapılacak araştırmalara başlamak istememelerine de bağlıdır.

FDA on yılı aşkın bir süreden beri «ilaçlardan yoksun olma» durumunun farkındadır ve sorunu çözmeye çabalarında endüstri ve akademik çevreler ile ortak hareket etmiştir.

Örneğin, 1967 de FDA pediatrik farmakoloji konusunda bir konferans düzenlemiştir. Bunun asıl amacı, eldeki bilgiler çerçevesinde çocuklar ve bebekler için en fazla yarar sağlamayı amaçlayan bir ilaç değerlendirmesi programı için kapsamlı önerileri geliştirmektir.

FDA ayrıca, Amerikan Pediatri Akademisinin ilaçlarla ilgili komitesinin yardımıyla bir seri klinik kılavuz geliştirmiş ve yayınlanmıştır (çerçeveye bakınız).

#### FDA'nın Klinik Kılavuzları

- «Guidelines for the Clinical Evaluation of Anti-Infective Drugs (Systemic) (Adults and Children)», HEW Publication No. (FDA) 77-3046, 1977.
- «Guidelines for the Clinical Evaluation of Anti-Inflammatory Drugs (Adults and Children)», HEW Publication No. (FDA) 78-3054-1977.
- «Guidelines for the Clinical Evaluation of Psychoactive Drugs in Infants and Children», HEW Publication No. (FDA) 79-3055, 1979.
- «Guidelines for the Clinical Evaluation of Lipid-Altering Agents in Adults and Children», HHS Publication No. (FDA) 80-3103, 1980.
- «Guidelines for the Clinical Evaluation of Antiepileptic Drugs (Adults and Children)», HHS Publication No. (FDA) 81-3110, 1981.

FDA'nın «ilaçların Bebek ve Çocuklarda Klinik Değerlendirilmesi için Genel Bilgiler» adı altındaki kılavuzuna Amerikan Pediatri Akademisinin bir raporu uyarlanmıştır. Bu kılavuzlar yasal gereksinmelerin karşılanması açısından FDA'nın kabul ettiği araştırma standartlarını açıklar.

Yapımcıların ilaçları onaylanmadan önce çocuklarda denemelerinin ahlâki sorunların ötesinde başka nedenleri de vardır. Ancak yetişkinler için yeterli ölçüde güvenilir verileri toplayana kadar beklemek isterler, araştırma yapmak için çocuk hasta bulmakta zorluk çekerler.

FDA, çocuklarda kullanılması öngörülen yeni bir ilacın onaylanması için, ilaç üreticisi tarafından çocuklarda araştırma yapılmasını destekler, ancak yasal prospektüsün çocuklarda kullanım için özgül doz ve tarifleri içermesi yıllar alabilir.

### DOZLARIN SAPTANMASI

Reçete yazan bir hekimin pediatrik bir hastayı tedavi ederken kendince kesin gerekli bulduğu bir ilacın doğru çocuk dozunu belirlemesi karşılaştığı başlıca sorunlardan biridir. Çocuk dozları için bulunan el kitaplarına karşın, doğru çocuk dozu hesabı halâ çözümlenmemiş bir sorun olarak durmaktadır. 1980 de Habersang bir yazısında «ilaç tedavisinde başlıca kural, hastada istenen etkiyi en üst düzeyde sağlayacak ancak istenmeyen etkiler ortaya çıkarmayacak

ölçüde bir doz rejiminin tasarımıdır» demiştir. Çocuklarda ilaçla tedaviyi erişkinlerden ayrı düşünmek gereği, çocuklarla erişkinlerin metabolizmalarındaki ve hastalıklara verdikleri cevaptaki farklılardan dolayı giderek daha fazla önem kazanmaktadır. Bebek ve çocuk dozları için erişkin dozlarından hareket edilmesi, «çocuklar minyatür erişkinlerdir ve erişkinlerin ilaç gereksinimleri ile beden ağırlığı veya yüzey alanına dayandırılan çocuk dozları arasında dolaysız bir ilişki vardır» şeklinde yanlış bir varsayıma dayandırılmaktadır. Oysa metabolik farklar yüzünden böyle varsayımlar yapılmamalıdır.

Çocuklarda bazı ilaçların ve dozların uygunluğunun saptanması şu konulara dayanır : Temel farmakokinetik fonksiyonlardaki (absorpsiyon, dağılım, metabolizma ve atılım) farklar; çok küçük çocuklarda gelişmemiş enzim sistemleri nedeniyle ilaçların biyotransformasyonundaki farklar; bebek ve çocuklarda yetişkinlere göre daha geniş yüzey alanı; bebek ve çocuklarda büyüklere göre daha fazla su içeriği (%60 a karşı %75); iskelet ve cinsiyet gelişmesi; oral uygulama güclüğü ve güvenilir olamayabilmesi ve enfeksiyona duyarlılıkta ki yaşa bağlı değişiklikler.

### ŞİMDİKİ PROSPEKTÜSLENDİRME

Kullanılış bilgisini desteklemek üzere çocuklarda gerekli deneyler yapılınca değin prospektüsün ço-

çocuklarda kullanım bölümüne» çocuklarda kullanım için güvenilirliği ve etkinliği saptanmamıştır» veya «(x) yaşın altındaki çocuklarda güvenilirliği ve etkinliği saptanmamıştır şeklinde bir kayıt konulmalıdır. Bu, reçete yazanı çocukta kullanım için uyarır, ancak ilacın çocukta kullanımını yasaklamaz. Hekim, ilaç bilgisine ve hastanın ilaç gereksinmelerine bakarak, o ilacı mı, yoksa bulunduğu takdirde, çocuklarda kullanılabilceği bildirilmiş başka bir ilacı mı kullan-

cağına kendisi karar vermelidir. Hekim, eczacı ve diğer sağlık personeli prospektüsünde çocuklarda güvenilirlik ve etkinliğinin saptanmadığı kaydedilmiş olan ilaçları kullanmak için günümüzdeki pediatri literatürünü izleyebilirler. Bunlar arasında Nelson'un «Textbook of Pediatrics», Gellis ve Kagen'in «Current Pediatric Therapy»si veya Shirkey'in «Apha's Pediatric Dosage Handbook»u vardır.

## A.B.D.'DE HEKİM MUAYENEHANELERİNDE EN SIK YAZILAN İLAÇLAR \*

Son zamanlarda Amerikan Hükümetinin Sağlık İstatistikleri Ulusal Merkezi, muayenehanelerde en sık kullanılan ilaçları kapsayan verileri açıkladı. Araştırma, Amerikan Tıp Birliği veya Amerikan Osteopati Birliğinin üyesi olan 3000'e yakın hekimin yazmış olduğu ilaçlara dayanmaktadır. Bu hekimlerin herbiri tıbbi tedaviyi hastane dışında uygulamaktadır. Bu kişilerin asıl görevi ayakta tedavi olacak hastalara bakmaktır. Anestezioloji, patoloji ve diğer benzeri dallarda uzmanlaşmış hekimlerle, kamu görevinde çalışan hekimler araştırmaya dahil edilmemiştir. Bir anket formu dolduran 3000 hekimin %77.2'si formu cevaplamıştır.

Araştırma korunma, teşhis veya tedavi amacıyla verilen tahmini 680 milyon farmasötik ajan ile sonuçlanmıştır. Bu ilaçlar arasında reçete ile verilenler (yeni ve bazı durumlarda tekrarlanan) ve reçete gerektirmeyen ilaçlar bulunmaktadır. İlginç olan husus, en sık yazılan 200 ajanın, anketi cevaplandıran kişiler tarafından belirtilen toplam ilaçların sadece %8'ini kapsamaktadır. Belirtilen toplam ilaç sayısı 2632 olmakla beraber başta gelen 200 ilaç belirtilen tüm ilaçların %66'sını oluşturmaktadır.

Bütün bu ilaçların %24.2'si reçeteye genel ismi ile yazılmışken, %70'den fazlası ticari ismi ile yazılmıştır. Belirtilen ilaçların %82.6'sı reçete ile verilen ilaçlar olup, %12.6'sı reçetesiz verilmektedir. Geriye kalan %4.9 ilaç ise bilinmeyenler grubunda bulunmaktadır.

1980 yılı boyunca yapılmış olan araştırmada elde edilen ürkütücü bir sonuç belirtilen tüm ilaçların %8.6'sının kontrol altında tutulan maddeler olarak bilinmesidir. Kontrol altında tutulan bu maddeler, önemli ölçüde bağımlılık ve alışkanlık yapma potansiyeline sahip olup, A.B.D. Adalet Bakanlığı'na bağlı olan İlaç Uygulama İdaresi'nin (DEA) yasal kontrolü altında tutulmaktadır. Bunlar, azalan suistimal potansiyelini ifade eden, 2' den 5'e kadar birbirini izleyen dört listeden birinde bulunmaktadır. Birinci liste, deneysel maddeleri ve tıbbi amaçla kullanılmayan maddeleri içermektedir. İkinci listede morfin, «Demerol» ve amfetaminler gibi maddeler bulunmaktadır. Bu gruptaki maddelerin suistimal potansiyeli yüksek olup ciddi psikolojik veya fiziksel bağımlılığa neden olabilmektedir. Üçüncü liste fendimetrazin gibi ilaçları içermektedir. Bunların suistimal potansi-

(\*) Türkan Eldem (H.Ü. Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, Hacettepe - Ankara) tarafından Pharmacy International, 3, 275, 1982'den çevrilmiştir.

yeli ikinci listedeki ilaçlardan daha azdır, fakat üçüncü listedeki maddelerin suistimali orta veya düşük derecede fiziksel bağımlılığa veya yüksek derecede psikolojik bağımlılığa neden olabilmektedir. Dördüncü liste Valium, fenobarbital ve bunun gibi ilaçları içermektedir. Burada suistimal potansiyeli üçüncü listedeki ilaçlardan daha azdır, bununla beraber suistimal, sınırlı fiziksel veya psikolojik bağımlılığa neden olabilmektedir. Beşinci listede «Lomotil», kodein içeren öksürük şurupları ve diğerleri görülmektedir. Suistimal ve bağımlılık potansiyeli dördüncü listede

bulunan ilaçlardan bile daha azdır. Araştırmada, kontrol altında olan maddelerin en büyük grubu dördüncü listede bulunmuştur (%4.5). Bütün ilaçların %86.5'i bu kontrol altında olan listelerde bulunmamaktadır.

İlginç olan husus, belirtilen tüm ilaçların %69'unun tek dozluk birimde bir tek etken madde içermesi olup, ilaçların %24.4'ünün iki veya daha fazla etken madde içermesidir. Araştırmaya dahil olan ilaçların gruplandırılması ve frekans dağılımları Tablo 1 de gösterilmektedir.

Tablo 1. Belirtilen Bütün İlaçların A.B.D.'de 1980 Terapötik Sınıflandırmaya Göre Sayısı ve Yüzde Dağılımı İle En Sık Yazılan 200 İlacın Sayısı ve Yüzde Dağılımı

Terapötik Sınıflandırma (*)	Bütün İlaçlar		En Sık Yazılan 200 İlaç		
	Belirtilen İlaç Sayısı (x1000)	Yüzde Dağılımı	Belirtilen İlaç Sayısı (x1000)	Yüzde Dağılımı	Belirtilen Bütün İlaçların Yüzdesi
Bütün gruplar	679,593	100.0	488,707	100.0	66.2
Antihistaminik ilaçlar	43,939	6.5	26,269	5.9	59.8
Enfeksiyona karşı kullanılan ilaçlar (sistemik olanlar)	104,898	15.4	84,046	18.7	80.1
Antibiyotikler	90,081	13.3	75,526	16.8	83.8
Antineoplastik ajanlar	5371	0.8	3683	0.8	68.6
Otonomik ilaçlar	25,237	3.7	13,653	3.0	54.1
Kan yapımı ve koagülasyonu	8312	1.2	2940	0.7	35.4
Kardiyovasküler ilaçlar	64,463	9.5	52,010	11.6	80.7
Kalp ilaçları	26,331	3.9	24,397	5.4	92.7
Hipotansif ajanlar	22,633	3.3	15,848	3.5	70.0
Vazodilatör ajanlar	14,646	2.2	11,765	2.6	80.3
SSS İlaçları	110,706	16.3	80,271	17.9	72.5

Analjezik ve antipiretikler	57,800	8.5	47,408	10.6	82.2
Psikoterapötik ajanlar	16,395	2.4	9195	2.0	56.1
Sedatif ve hipnotikler	25,036	3.7	19,671	4.4	78.6
Diagnostik ajanlar	4673	0.7	4488	1.0	96.2
Elektrolit ve sıvı dengesini düzenleyen ve kalori veren ilaçlar	51,956	7.6	43,186	9.6	83.1
Diüretikler	42,834	6.3	39,074	8.7	91.2
Ekspektoranlar ve öksürük preparatları	18,899	2.8	8881	2.0	47.2
Göz, kulak, burun ve boğaz preparatları	26,076	3.8	10,798	2.4	41.4
Gastrointestinal ilaçlar	24,140	3.6	15,029	3.3	62.3
Hormonlar ve sentetik maddeler	55,843	8.2	41,781	9.3	74.8
Kortikosteroidler	18,312	2.7	15,425	3.4	84.2
Serumlar, toksoidler ve aşılar	23,711	3.5	18,747	4.2	79.1
Deri ve mukoza preparatları	55,188	8.1	25,783	5.7	46.7
Spazmolitik ajanlar	11,541	1.7	4494	1.0	38.9
Vitaminler	24,244	3.6	9386	2.1	38.7
Diğer ajanlar	10,378	1.5	3262	0.7	31.4
Belirlenemeyenler	10,017	1.5			

(\*) Amerikan Hastane Eczacıları Birliği'nin yapmış olduğu farmakolojik - terapötik sınıflandırmaya dayanmaktadır.

## SARMISAĞIN TIBBİ KULLANILIŞLARI

### Gerçek ve Hayal \*

Sarımsak, her gramı çok besleyici olan bir maddedir. Yüksek miktarda protein, A ve C vitaminleri, tiyamin ve eser miktarda bakır, demir, çinko, kalay, potasyum, alüminyum, kükürt, germanyum ve selenyum taşır.

Yemeklerde az miktarda sarımsak bulunduğundan, yukarıdaki elementler için henüz çok iyi bir kaynak sayılmaz. Birçok kimse de «sarımsak kokan nefes» sebebiyle sarımsaktan kaçınmaktadır.

Sarımsağın besin değerinin ve besin olarak kullanımının ötesinde, tıbbi amaçlar için kullanımına ait uzun bir tarihi vardır. Sarımsak en eski kültüre alınmış bitkilerden biridir ve eski İbrani, Babil, Yunan ve Roma kültürlerine ait literatürlerde kayıtlıdır. Sarımsak piramitleri inşa eden Mısırlıların besinlerinin ve Vikingler ve Fenikelilerin gemi yüklerinin bir kısmını oluşturmakta idi. Her ne kadar bu toplumlarda sarımsak bitkisinin insan hastalıklarında kullanılışı pek belirgin değilse de önemli bir madde olduğu açıktır.

Sarımsağın tıbbi kalitesi Plinius, Aristofanes, Hipokrat ve Galen tarafından açıklanmıştır. Plinius'un «Historia Naturalis» isimli eserinde sarımsak mide-barsak bo-

zukluklarında, köpek ve yılan ısırıklarında, akrep sokmasında, astımda, delilikte, konvülsiyonda, tümörlerde ve veremde tavsiye edilmektedir. Hipokrat ise sarımsağı laksatif, diüretik ve uterus tümörlerine etkili olarak bildirir.

Bunlara ek olarak sarımsak artride, kansere, cüzzama, sivilcelere, ağır metal zehirlenmelerine, dizanteri, kabızlık, mantar ve kepek oluşmasına karşı da kullanılabilir olarak bildirilmiştir.

Bilimsel literatürler incelendiğinde, sarımsak ve bileşenlerinin farmakolojik ve terapötik etkilerine karşı en ufak bir şüpheye mahal kalmaz. Bu görüşü destekleyen veriler, dikkatle planlanmış kontrollü çalışmalardan ve bilimsel mecmuaların raporlarından hazırlanmıştır.

Sarımsak Liliaceae familyasına mensup, kokulu bir bitkidir. Bilimsel adı *Allium sativum*'dur. Yakın akrabaları arasında soğan ve yabani sarımsak yer alır. Keskin ve lezzetli olan soğanı yemeklerde en çok kullanılan esas kısmını oluşturur. Ayrıca yapraklarının da kullanıldığı bildirilmektedir.

Sarımsak bilinen en iyi kükürt kaynağıdır. Sarımsakta bulunan ve

(\*) Tayfun Ersöz (H.Ü. Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi Anabilim Dalı, Hacettepe - Ankara) tarafından American Pharmacy NS 22, 8, 40, 1982'den kısaltılarak çevrilmiştir.

kükürt taşıyan bileşiklerden birçoğu aydınlatılmıştır. Sarmısağın tıbbi ve farmakolojik etkileri bakımından bu maddelerin gerekli olduğuna inanılmaktadır.

Tıbbi kullanışlar için sarmısağın birçok değişik formları hazırlanır. Genellikle sarmısak soğanı doğrudan yenebilir veya yemeklere karıştırılabilir. Ticarete tabletler halinde bulunur. Bu tabletler, kokuyu nötralize etmek üzere maydonoz taşıyabilirler.

Sarmısağın kokusuz tabletleri de hazırlanmıştır. Kokulu bileşiklerin uzaklaştırılmasının tıbbi değer açısından olumlu etki yaptığı belirlenmiştir. Sarmısak şurubu, tentürü ve uçucu yağı halinde de kullanılabilir.

Kesilmiş bir parçasının ağırlı yere sürülmesi ile artride karşı da kullanılmıştır. Alkollü ekstresi, hipertansiyonda kullanılmaktadır. Su ile seyreltilmiş sarmısak suyu antiseptik amaçla kullanılabilir. Sarmısağın tümü genellikle lapalarda kullanılır.

Sarmısak enfüzyonları epilepsi için tavsiye edilmektedir. Bal ile karıştırılmış sarmısak dişleri, romatizmaya karşı etkilidir. Süt ile karıştırılan sarmısak suyu vermifüj etki gösterir.

### **KARDİOVASKÜLER ETKİLERİ**

Sarmısak ve ekstrelerinin en belirgin tıbbi etkilerinden birisi de kardiyovasküler hastalıklar alanındadır.

Yüzyıllardan beri Çin ve Japonya'da hipertansiyon tedavisinde

kullanılmış olan sarmısak, bugün de bu amaçla kullanılmaktadır. Bu etkisi Japon FDA kuruluşu tarafından resmen kabul edilmiştir.

1940'larda G. Piotrowski, yüksek tansiyonlu 100 hasta üzerinde yaptığı çalışmalarda, bir haftalık tedavi süresi sonunda, sarmısağın 40 hastada 20 mm Hg lik bir azalmaya neden olduğunu bildirmiştir. Piotrowski önce yüksek dozla başlamış ve tedavi süresince ufak, basit bir doza inmiştir. Piotrowski sarmısağın bu etkisinin damarlar da dilatasyon yapmasına bağlı olduğunu bildirir. Ayrıca hastalarda baş ağrısı, baş dönmesi, anginaya benzer ağrı, sırt ağrısı gibi bazı semptomlarda da düzelme olduğu görülmüştür.

Hernekadar, Piotrowski çalışmasını ön yargılardan uzak yürütmeye çalışmışsa da, çift-kör veya diğer bazı modern deney tekniklerini kullanmamıştır.

Yeni literatürlerden çoğu sarmısak ve ekstrelerinin arterosklerozu önleyici, kalb hastalıklarını iyileştirici ve yüksek tansiyonu önleyici etkilerinden bahsetmektedir. Sarmısak, nesiller boyu hayvanların ekstremitelerinde kan toplanmasının tedavisinde kullanılmıştır.

R.C. Jain, sarmısağın plak oluşmasını önlediğini hayvan deneyleri ile göstermiştir. Jain ve arkadaşları, sarmısağın yağlı diyet almış tavşanlarda kolesterol, fosfolipt yükselmesini önlediğini ve aortta arteroskleroz gelişmesini durdurduğunu belirtmişlerdir.

Diğer çalışmalar ile sarmısak yağının platelit agregasyonunu önlediği, eterli sarmısak ekstresinin yağlı besin ile alındığında kolestrol ve fibrinojen seviyesini düşürdüğü ve fibrinolitik aktivite kanın koagülasyon süresini arttırdığı gösterilmiştir.

K.T. Agusti ve P.T. Mathew tarafından yapılan klinik çalışmada, sarmısağın sulu ekstresi, kolesteröl rolü yüksek hastalara iki ay süre ile verilmiştir. Daha sonra, yaklaşık 10 g sarmısağa ekivalan sarmısak ekstresi ile kolestrol seviyesinde %28.5 azalma görülmüştür. Sarmısak tedavisi kesildiğinde ise kolestrol seviyesi tekrar yükselmiştir.

Bu etkinin allisinden dolayı olduğu anlaşılmıştır. Allisin kokulu bir madde olup sarmısağın kükürtlü bileşiklerinden en çok araştırılmış olanıdır. Allisinin, sülfhidril grupları ile reaksiyona girdiği ve kolestrolün biyosentezi için gerekli olan koenzim A ya bağlandığı düşünülmektedir.

A. Bordia ve H.C. Bansal'ın bir çalışmasında, çok yağlı besin almış erkeklerde sarmısak, üç saat içinde kandaki kolestrol ve trigliserit seviyelerini azaltmıştır. Sarmısktan önce kolestrol seviyesi 211 den 237 mg % ye çıkmış, sarmısak suyu alındığında kolestrol 229 dan 213 mg % ye düşmüştür.

#### ANTİBAKTERİYEL AJAN

Sarmısağın pek çok bakteri hastalıklarında tedavi edici ünü binlerce yıldan beri bilinmektedir. Ortaçağdaki büyük veba salgını sı-

rasında sarmısak kullanıldığı çok iyi bir şekilde belgelenmiştir.

Yeni yüzyıla girildiğinde Dublin'deki Kells Hastahanesi Tüberküloz bölümü başkanı Dr. W.C. Minchin, sarmısağın tüberkülozda çok büyük bir tedavi değerine sahip olduğunu bildirmiştir. O zamanlar sarmısak inhalant olarak uygulanmış, dahilen alınmış, kompres ve merhem halinde kullanılmıştı.

Hemen hemen aynı zamanlarda, New York'da araştırma yapmakta olan Dr. M.W. Mc Duffie, sarmısağı tüberkülozda kullanılan 55 tedavi yolu ile karşılaştırmış ve sarmısağı özel bir etkiye sahip en iyi tedavi edici ajan olarak belirlemiştir.

1. Dünya savaşı sırasında sarmısak, tifüs, dizanteri kontrolunda yardımcı olarak kullanılmıştır. 2. Dünya savaşında sarmısağın İngiliz bilim adamlarınca, savaş yaralarının mikrop kapmalarının ve gangrene dönmelerinin önlenmesinde kullanıldığı bildirilmektedir.

Sarmısak tifüs ve koleraya karşı Dr. Albert Schweitzer tarafından kullanılmış ve tifo basillerine etkisi olduğu bildirilmiştir.

Bugün sarmısak artık uluslararası bir kullanılışa sahiptir. Rusya'da sarmısağın uçucu ekstresi «Rus Penisillini» olarak bilinmektedir. Rusya'daki gazeteler gribe karşı sarmısağın çiğ olarak yenmesini tavsiye etmektedirler. Meksiko'da sarmısak boğmaca öksürüğüne karşı kullanılmaktadır. Yakınlarda

«Chinese Medical Journal» de çıkan bir makalede sarmısağın menenjitte karşı etkili olduğu belirtilmiştir.

Sarmısak nezle tedavisinde de tavsiye edilmektedir. Bir Alman bilim adamının çalışmaları, sarmısak yağının nezle virüsleri üzerinde çok özel bir etkiye sahip sülfidler taşıdığını ortaya koymuştur. Bu etki ile vücutta hastalık yapıcı hiçbir etki oluşmamaktadır. Aynı araştırmacı sarmısak yağı ve soğan ekstresi ile hazırlanan çözeltinin grip, boğaz ağrısı ve burun iltihabına iyi geldiğini de bildirmektedir.

Pek çok kişi yanak ile edişler arasına bir parça sarmısak koyarak nezlenin birkat saat ile bir gün içinde tedavi edileceğini iddia etmektedir.

Nobel ödülü sahibi olan Dr. Arthur Stoll, sarmısağın antibiyotik ve bakterisit etkisinin allisin adlı bir maddeden ileri geldiğini göstermiştir. Allisin kükürtlü bir bileşik olup allin adı verilen bir prekürsörden meydana gelmektedir. Allisinin sarmısağın anti - hipertansif etkisinde de rol oynadığı bildirilmektedir.

Sarmısağın alkol ile fraksiyonlanması sonucunda, stafilokokküs- lere ve E. Coli'ye etkili iki aktif bileşik elde edilmiştir. Bu maddeler allistatin I ve II olarak isimlendirilmişlerdir.

Sarmısağın kükürt taşıyan diğer iki bileşiği —diallil disülfid ve tri sülfid— de ensektisit etkiye sahiptir.

Sarmısak yıllardan beri mide-barsak şikayetlerine karşı da kullanılmıştır. Bu sebeple bazı etkilerinin antibakteriyel etkisine bağlı olduğu söylenebilir.

Herbasının mide gazını giderici ve karminatif etkili olduğu bildirilmektedir.

Yayınlanan çeşitli çalışmalarda, sarmısağın kansere karşı etkiye sahip bir madde olduğu belirtilmektedir. 1957 yılında A.S. Weisberger ve J. Pensky sarmısağın farelerde antitümör etki gösterdiğini bildirmişlerdir.

Sarmısak ekstrelerinin kanserli hücreler ile birlikte enjeksiyonları sonucu, ölüm 16 gün ile 6 ay arasında geciktirilmiştir. Sarmısağın öldürücü hücrelerden sonra enjeksiyonu ile tümör oluşumu geciktirilmiş veya sarmısak uygulamasının sürdürülmesi ile tümör gelişmesi engellenmiştir.

1964 yılında K. Kroening sarmısak ile farelerdeki meme tümörlerinin tümüyle yok edildiğini belirtmiştir. Allinas ile allisin hidroliz edilirse, etki ortadan kalkmaktadır. Bu da etkili maddenin allisin olduğunu gösterir.

Eser element olan germanium da kanseri önleyici ve tedavi edici bir madde olduğu dikkati çeken bir husustur. Sarmısak en iyi doğal germanium kaynaklarından biridir. Ayrıca selenyum için de mükemmel bir kaynaktır. Bilindiği gibi bu madde de kanser tedavisinde etkili terapötik bir ajandır. (Ayrıca selenyumun alerjik reak-

siyonlarda ve nezlede bağışıklık mekanizmasını uyarıcı bir rolü olduğu ve pnömoni ile tüberkülozda yararlı olduğu bildirilmektedir).

## DİĞER TIBBİ KULLANILIŞLARI

Yeni kullanılan araştırma teknikleri, sarmısağın diabet ve kan şekeri bozuklukları üzerindeki etkilerini doğrular niteliktedir. Tavşan deneylerinde, ağız yoluyla verilen allisin ve tolbutamid, glikoz toleransını düzeltmiş ve serum insülini seviyesini yükseltmiştir. Ayrıca karaciğerdeki glikojen sentezi de düzelmiştir.

Ayrıca tavşanlar üzerinde sarmısak suyunun ve soğan suyunun tolbutamide göre hipoglisemik etkileri de araştırılmıştır. Bu konuda tolbutamid sarmısağa göre üstün bulunmuştur.

Sarmısağın muhtelif tıbbi kullanılışları da şöyle belirtilebilir :

● 1953 de Avusturya'da Scheffer, sarmısak ekstresi, etanol, limon suyu ile anetol taşıyan ve hayvanlarda, özellikle ağız ve ayak enfeksiyonlarında iyigelen bir ürünün patentini almıştır.

● Andreotta 1967 yılında, saç dökülmesini önleyen ve saç gelişimini kuvvetlendiren bir kuaför patentini almıştır. Bu ürün sarmısak suyu yanında soğan suyu, yumurta sarısı, hint yağı ve vazelin taşımaktadır.

● Yakın zamanda, Almanya'da Sanick tarafından sinnamil aldehit ve sarmısak ekstresi taşıyan

bir karışımın, besinlerde koruyucu olarak patenti alınmıştır.

Tıbbi bir gelişmenin Batı dünyasındaki tıp adamlarınca kabul edilebilmesi için, geniş boyutlara varan kontrollü klinik çalışmaların yapılmış olması gerekmektedir. Bunların FDA tarafından da onaylanmış olması şarttır. Ancak bütün bunlar zaman isteyen ve oldukça pahalı işlerdir. Bunların tamamlanması ve sarmısak ve ürünlerinin patent korunmasının sağlanması, bitki yetiştirilmesi üzerinde ticari bir ilginin doğmasına yol açacaktır.

Son birkaç yıldır Amerikalı tıp ve bilim adamları Çin ve Amerikan bitkisel ilaçları, akapunktür, akapresür gibi çok eskiden beri kullanılmakta olan tedavi biçimlerinin potansiyelini anlamaya başlamışlardır.

Bunlara ek olarak, birçok kemoterapötik ajan birbirleri ile rekabet halindedir. Eğer sarmısak gibi ucuz ve elverişli bir maddenin, bir hastalığa karşı etkili olduğu gösterilirse, bu durum ekonominin büyük bir kesimine sekte verdirilebilir.

Hernekadar, literatürde sarmısağın iyileştirici etkisine ait yeterince açıklamalar bulunmakta ise de, yine de bütün bunlar bu keskin kokulu bitkiyi bir ilaç olarak kabul etmek için henüz yeterli değildir. Bu yüzden de tedavi değerinin artmasına karşılık, sarmısak resmen mutfakta sürgünde kalmıştır.

**YATARAK TEDAVİ GÖREN PSİKİYATRİ HASTALARI İÇİN  
ECZACI VE HEKİMLERİN İLAÇ KARARI VERME VE REÇETE  
YAZMALARININ KARŞILAŞTIRILMASI \***

Eczacılar, A.B.D.'de yaşayan kızılderililere yönelik özel sağlık hizmet programları dışında bu zamana kadar yasal olarak ilaç kararı verme ve reçete yazma hakkına sahip olmadıklarından, bu konudaki değerlendirme çalışmaları çok kısıtlı sayıdadır. Huzurevleri, ruh sağlığı merkezleri ve hipertansiyon kliniklerindeki klinik eczacılık hizmetleri konusundaki çalışmalar, hekimler ile işbirliği yapan klinik eczacıların hasta bakımına önemli katkıda bulunabileceklerini düşündürmektedir.

Beş yıl süreli olan, bir hekimin genel gözetimi altında eczacılar tarafından ilaç kararı verilmesi ve reçete yazılması ile ilgili pilot çalışmalara olanak tanıyan Kaliforniya Eyalet Meclisi 717 numaralı yasa tasarısı, 1977 yılında kabul edilmiştir. İki eczacılık projesinden biri, 1978 yılında Güney Kaliforniya Üniversitesi (GKÜ) Eczacılık Fakültesi'ne verilmiştir. GKÜ projesinde, ilaç kararı veren ve reçete yazan her eczacı, önce hastanın fiziksel değerlendirilmesini kapsayan bir eğitim programını tamamlamak ve hastalıkların fizyopatolojisi, klinik farmakoloji ve fiziksel değerlendirme konularını kapsayan bir yazılı sınavda başarılı olmak zo-

rundadır. Her eczacının bir gözetmen hekimi bulunmakta ve iki haftada bir toplanmaktadırlar. Bu toplantılarda, gözetmen hekim eczacıların reçetelerini, kalite ve emniyet bakımından değerlendirmek üzere gözden geçirmektedir. Çalışmada, değerlendirebilmek için ek bilgiler (hastanın yaşı, cinsiyeti, kilosu, tanısı, almakta olduğu diğer ilaçlar, diğer hastalıkları) içeren özel bir üçlü reçete formu kullanılmıştır.

**YÖNTEM**

Araştırma için, 40 yataklı bir ruh sağlığı merkezi seçilmiştir. Merkezde, günlük eczacılık hizmetleri üç eczacı tarafından karşılanmaktadır. Bu eczacılar, ilaç kararı vermek ve reçete yazmak üzere eğitimden geçirilerek yetkili kılınmışlar ve 1979 yılından başlayarak projede görev almışlardır. Projede, ilaç kararı verme ve reçete yazma hususu incelendiğinden ve tanıyı eczacılar koymadıklarından, eczacılara tanısı konmuş ve tedavi planı esas itibariyle ilaçlardan meydana gelmiş olan hastalar tahsis edilmiştir. Eczacılar, yatarak tedavi gören hastaların en çok %20-25'inden sorumlu olup, çoğu hastanın tedavisi hekimlere kalmıştır.

(\*) İsmail Üstel (H.Ü. Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, Hacettepe - Ankara) tarafından Am. J. Hosp. Pharm., 39, 1483, 1982'den kısaltılarak çevrilmiştir.

Araştırmada kullanılan farksızlık hipotezi, yatarak tedavi gören psikiyatri hastaları için ilaç kararı verme ve reçete yazma kalitesi bakımından, eczacılar ile psikiyatristler arasında fark bulunmadığıdır.

GKÜ projesi formüllerinde 300'den fazla ilaç bulunduğundan, ilaç kararı verme ve reçete yazmanın uygunluk derecesinin değerlendirilebilmesi için, kesin değerlendirme ölçütlerinin kullanılabilmesi için farmakolojik gruplardan yola çıkmak gerekmiştir. İlaç kararı veren ve reçete yazan beş kişinin (üç eczacı, iki psikiyatrist) herbiri için nöroleptikler, nöroleptik ilaçların neden olduğu parkinson benzeri sendromu hafifletmek için kullanılan antikolinerjikler ile antidepresanlar gruplarından 20'şer reçete, bir yıllık çalışma süresi boyunca tesadüfi olarak seçilmiştir. Gerek eczacılar, gerekse hekimler araştırma süresince yazdıkları reçetelerin değerlendirileceğini bilmekte idiler. Üç eczacının herbirinden 60'ar reçete (her üç farmakolojik

gruptan 20'şer olmak üzere), Ekim 1979'dan Ekim 1980'e kadar geçen sürede yazılan 600'den fazla reçete arasından, sistematik örnekleme tekniği kullanılarak seçilmiştir. Psikiyatristler özel reçete formları kullanmamış olduklarından, tesadüfi olarak hasta tabelaları seçilmiştir. Psikiyatristlerin ilaç kararı verdikleri ve reçete (hasta tabelası) yazdıkları hastalar, eczacıların sorumluluğunda olan hastalar ile aynı süre içerisinde serviste yatmışlardır. Psikiyatristlerin yazmış oldukları hasta tabelalarındaki bilgiler, ne ruh sağlığı merkezi, ne de proje ile ilişkisi bulunmayan bir eczacı tarafından üçlü reçete formlarına aktarılmış ve bu yolla her farmakolojik grup için 20'şer reçete tamamlanmıştır. Eczacıların gözetmenliğini sürdüren hekimin verdiği ilaç kararları ve yazdığı reçeteler değerlendirmeye alınmamıştır.

İlaç kararı verme ve reçete yazma kalitesinin altı farklı değişken bakımından değerlendirilebilmesi için, bir reçete değerlendirme formu geliştirilmiştir (Şekil 1).

Şekil 1. Reçete Değerlendirme Formu.

Ölçüt	Puan*				
1. İlaçla tedavi gerekli mi?	1	2	3	4	5
2. Seçilen ilaç tanı bakımından uygun mu?	1	2	3	4	5
3. İlaç etkileşimleri yok mu?	1	2	3	4	5
4. Doz uygun mu?	1	2	3	4	5
5. Kullanma talimatı gerektiği gibi mi ?	1	2	3	4	5
6. İlaç hastada olumlu etki gösterecek mi?	1	2	3	4	5
*1 : kesinlikle evet      2 : muhtemelen evet      3 : tartışmalı					
4 : muhtemelen hayır      5 : kesinlikle hayır					

Ne ruh sağlığı merkezi, ne de proje ile ilişkisi bulunmayan deneyimli dört klinik yargıcının herbiri, değerlendirme formu yardımıyla her reçeteyi ayrı ayrı değerlendirmişlerdir. Yargıcılar kurulu bir serbest çalışan psikiyatrist, bir serbest çalışan psikiyatri eczacısı, bir akademik psikiyatrist ve bir akademik psikiyatri eczacısından oluşmuştur. Bu yargıcılara, yazanın kimliği kapatılmış olan üçlü reçete formları verilmiştir. Reęeteleri puvanlamak için kullanılan ölçütler, Amerikan Psikiyatri Birliği'nin bir geçici komisyonu tarafından geliştirilen eleyici ölçütler esas alınarak hazırlanmıştır.

## SONUÇLAR

Yargıcıların verdikleri puvanların karşılaştırılmasında, eczacı ve hekim yargıcılar arasında veya serbest çalışan ve akademik yargıcılar arasında farklılık bulunamamıştır. Yargıcıların ortalama puvanları esas alınmıştır.

Eczacılar, tanısı konmuş ve tedavi planı esas itibarıyla ilaçlardan meydana gelmiş olan hastalar tahsis edilmiş olduğundan, hastalar, eczacı ve hekimler arasında tesadüfi olarak dağılmamışlardır. Durum böyle olmakla beraber, her iki hasta grubunun özellikleri birbirine benzemektedir : Her iki hasta grubu özellikle aynı sayıda ilaç almakta olup, yaş ve cinsiyet oranı ile tanılar birbirleriyle karşılaştırılabilecek düzeydedir.

**Nöroleptik İlaçlar :** Nöroleptik ilaçlarda, ilaç kararı veren ve reçete yazan eczacı ve hekimler arasında, dört ölçüt bakımından herhangi bir farklılık bulunamamıştır. Buna karşılık, ilaç etkileşmelerinin olmaması ve kullanma talimatının gereğince olması hususlarında, eczacıların puvanları daha yüksek bulunmuştur. Altı ölçüt birlikte gözönüne alındığında, eczacıların puvanları hekimlerinkilerden önemli ölçüde yüksek bulunmuştur ( $p < 0.04$ ).

**Antikolinerjik İlaçlar :** Antikolinerjik ilaçlarda, dört ölçüt herhangi bir farklılık ortaya çıkarmamıştır. Buna karşılık, hekimlerin puvanları ilacın tanı bakımından uygunluğu, eczacıların puvanları ise kullanma talimatının gereğince olması hususlarında daha yüksek bulunmuştur. Altı ölçüt birlikte gözönüne alındığında, eczacılar ile hekimler arasında önemli farklılık bulunamamıştır.

**Antidepresan İlaçlar :** Antidepresan ilaçlarda, iki ölçüt bakımından herhangi bir farklılık bulunamamıştır. Buna karşılık, ilacın gerekliliği, ilacın tanı bakımından uygunluğu, kullanma talimatının gereğince olması ve hasta üzerinde olumlu etki hususlarında, eczacıların puvanları daha yüksek bulunmuştur. Altı ölçüt birlikte gözönüne alındığında, eczacıların puvanları hekimlerinkilerden önemli ölçüde yüksek bulunmuştur ( $p < 0.003$ ).

**Bütün İlaçlar :** Puvanlar her üç farmakolojik grup için birleştirildiğinde, eczacıların puvanları altı ölçütten beşinde hekimlerinkilerden önemli ölçüde yüksek bulunmuştur ( $p < 0.001$ ).

### TARTIŞMA

Sonuçlar, yatarak tedavi gören psikiyatri hastaları için eczacıların ilaç kararı vermesi ve reçete yazmasının uygunluk derecesinin, hekimlerden daha iyi olduğunu ortaya koymuştur. İstatistiksel bakımdan önemli olan farklara bakılarak, ilaç kararı verilmesi ve reçete yazılmasının kalitesi bakımından eczacılar ile hekimler arasında farklılık bulunmadığı yolundaki hipotez reddedilebilir. Birçok hususta eczacıları destekleyen istatistiksel bakımdan önemli farklılıklar bulunmakla beraber, kişisel ortalama puvanlar hemen bütün hususlarda uygun aralıkta (1-2) bulunmuştur. Bu nedenle, istatistiksel bakımdan önem taşıyan farklılıklar bulunduğu gösterilmiş olmakla beraber, kişiler (gerek eczacılar, gerekse psikiyatrist hekimler) arasında klinik bakımdan önem taşıyan farklar bulunduğunu iddia etmek mümkün değildir.

Bu araştırmanın tasarımında ve sürdürülmesinde birkaç kısıtlayıcı faktör gözden uzak tutulmamalıdır. Bunlardan birincisi, eczacıların hastaları ancak tanıları hekim tarafından konulduktan son-

ra görmeleri nedeniyle, hastaların tesadüfi olarak seçilmemiş olmalarıdır. Bununla beraber, bütün hastaların aynı yataklı tedavi kurumundan seçilmiş olması ve hasta özelliklerinin birbirine benzemesi, hasta gruplarının birbirleriyle karşılaştırılabilir olduğunu düşündürmektedir. Eczacılara daha az komplikasyonlu hastalar tahsis edilmiş gibi görünmemektedir. İkinci kısıtlayıcı faktör, araştırmanın çok az sayıda eczacı ve hekim üzerinde yapılmış olmasıdır. İlaç kararı veren ve reçete yazanların herbirinin reçetelerinin tesadüfi olarak seçilmiş olması, bu kişilerin gereğince kıyaslandığını garanti etmektedir. Bununla beraber, elde edilen sonuçların diğer eczacılar ve diğer hekimler için de geçerli olup olmadığı sorusu cevapsız kalmaktadır. Üçüncü kısıtlayıcı faktör, bu araştırmada yalnızca ilaç kararı verme ve reçete yazma üzerinde durulmuş olması, buna karşılık tedavi sonucunun değerlendirilmemiş olmasıdır. GKÜ projesinin diğer bazı alanları, eczacı ve hekimlerin, ilaç tedavisinin sonuçları bakımından karşılaştırılmalarını kapsayacaktır (örneğin, antihipertansif ilaçlarla kan basıncının kontrolü). Sonuncu kısıtlayıcı faktör, bu araştırmada elde edilen sonuçların yalnızca, fazladan klinik eğitim görmüş ve sınavda başarı göstererek belge ile onaylanmış eczacılar için geçerli olmasıdır. Bundan dolayı, araştırma sonuçları bütün eczacılara genellenemez.