

İLÂCI YETERİNCE TANIYOR MUYUZ?

Prof.Dr. R.Kâzım TÜRKER*

İlâç, mutlaka faydalı bir tüketim maddesi değildir. İnsanlarımız bilmelidirler ki ilâç, zamanında, yerinde, dozunda ve mutlak hekim kontrolünde kullanıldığında insanoğlunun en yakın dostu, bunun dışında bilinçsizce kullanıldığında ise en amansız düşmanıdır.

İlâç, hastalıkların tedavisi veya belirtilerinin giderilmesinde kullanılan vazgeçilmez tüketim maddelerine verilen addır. Hekimlerin, hastalıklarla savaşmasında daima kullandığı etken bir silahtır. İlâcı kullanmaya, hastaya önermeye, zamanını, dozunu ve süresini tayine tek yetkili meslek sahibi hekimdir. Hekim dışında hiçbir meslek sahibi, ilâcı bir hastaya veremez veya öneremez. Çünkü ilâç zamanında, dozunda, yerinde ve mutlak hekim kontrolünde kullanılırsa, insanoğlunun en yakın dostu, aksi halde ise amansız düşmanıdır.

İleri batı ülkelerinde ilâcın faydası ve zarar hakkında halkın vasat bir bilgisi vardır. Bu ülkelerde insanlar, ilâcın bilinçsizce kullanılması halinde, faydasından çok zarar verebileceğini gayet iyi bilirler. Halbuki ülkemizde halkımız ilâcı mutlaka faydalı bir tüketim maddesi gibi görür. Bu yanlışlık, ülkemizde bilinçsiz ilâç kullanımının önemli nedenlerinden biridir.

İlâçlar, doğal kaynaklardan veya tam kimyasal sentezle elde edilir. Kaynak ne olursa olsun, zamanımızda kullanılan her ilâcın kimyasal yapısı mutlaka bilinir. Bu son derece önemlidir; çünkü bir ilâcın organizmaya girmesi, çıkması, metabolizması, etkinliği, riski, diğer ilâçlarla etkileşmesi, toksisitesi ancak, kimyasal yapısı bilindiği zaman tam anlamıyla öğrenilebilir. Farmakoloji bilim dalının uğraşısı, ilâcın kimyasal yapısının aydınlatılması ve saf olarak elde edilmesinden sonra başlar.

İnsanların hastalıklarla savaşmasında doğal kaynaklardan yararlanmaları çok eski tarihlerde başlamıştır. Farmakoloji tarihinde bunun sayısız örnekleri vardır. Yıllarca malarya tedavisinde kullanılmış ve halen kullanılmakta olan "Kinin" in öyküsü klâsik çarpıcı bir örnektir. Asırlarca önce Bir Güney Amerika ülkesi olan Peru'da And dağları eteklerinde kurulmuş ünlü İnka uygarlığı "Kina Kina" bitki-



sinin kabuklarının sıcak suda bekletildikten sonra içilmesiyle ateşli hastalıkların iyileştiğini keşfetmişlerdir. Bu insanların ne malarya hastalığında ne de bu hastalığın etkeni olan plasmodilerden haberi vardı. İnka'lar, belki de bitkiye bu özelliğinin dinsel bir nedene dayanabileceği düşüncesiyle bitkiye "Kina Kina = Quina Quina = Kabukların Kabuğu" ismini vermişlerdir. Bu ampirik gözlem, birkaç asır sonra Fransız galenikçi Pelletier'in bu kabuklardan "Kinin" maddesini izole etmesi, kimyasal yapısını göstermesi ve kabuklardaki esas etkinin bundan kaynaklandığını keşfetmesiyle sonuçlanmıştır.

İster doğal kaynaklardan (bitkiler veya hayvansal ürünler) isterse tam kimyasal sentezle elde edilsin, ilâç olmaya aday maddenin tüm kimyasal ve fiziksel özelliklerinin bilinmesi, müteakip farmakolojik çalışmaların başlatılmasında önemli ve kaçınılmaz bir basamaktır.

Farmakolojik çalışmalar, ilâç geliştirilmelerinde en güç ve en uzun dönemi kapsar. Bu çalışmalar, birbirini izleyen iki etapta yapılır. Birinci devre, kimyasal yapısı belli, fiziksel özellikleri bilinen maddelerin deneysel olarak farmakolojik etkilerini incelemeye yöneliktir. Bu çalışmalar hayvanlar üzerinde yürütülür. Maddenin muhtemel etki veya etkilerini incelemeye yönelik "in vivo ve in vitro" çalışmalar değişik hayvan türleri üzerinde yürütülür. Çünkü herhangi bir deney hayvanında izlenen belirli bir etki, başka bir hayvanda olmayabilir ve hatta etkiler bazı maddeler için birbirinin tamamen aksi de olabilir. Genel kural olarak en az dört farklı türde "in vitro ve in vivo" deneyleri yürütmek zorunluluğu vardır. Gelişmiş ilâç endüstrilerinde çok pahalı olan maymun-

* A.Ü.Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı.

lar üzerindeki denemeler de mutlaka yapılır. Deneysel farmakolojik çalışmalarda, denenen maddenin etkili olduğu organlar, etki mekanizması, farmakokinetik özellikleri, emilimi, atılımı, organlar veya vücut mayilerinde birikimi, metabolizması, parçalanma ürünleri en ince noktasına kadar incelenir. Bu çalışmalar ciddi laboratuvarlarda çeşitli uzmanların sıkı bir kollaborasyonları ile yürütülür. Yeni bir maddenin değerlendirilebilmesi çok iyi donatılmış laboratuvarlarda yıllarca sürebilir. Optimum süre 5-8 yıl arasında değişir. Farmakolojik deneylerde, maddenin molekülünde hangi grupların etkiden sorumlu olabileceği hakkındaki araştırmalar çok dikkatli bir şekilde yürütülür ve molekül üzerinde yapılacak kimyasal değişikliklerle daha etkili ve daha az toksik maddelerin sentezine yönelinir. Farmakoloji dilinde bu şekildeki araştırmalara "yapı-etki" ilişkisi denir ve bugün tıpta kullanılan pek çok ilaç bu şekildeki araştırmalar sonucu elde edilmiştir. Bu seri çalışmalarda aynı moleküldeki değişikliklerle incelenen maddenin çok daha toksik bir ürünü veya tam bir antagonist elde edilebilir. Bir örnek verilirse; morfin molekülünün fenolik ve alkolik hidroksil grupları asetileştirilirse, diasetil morfin (Heroin) elde edilir ki bu madde morfinden çok daha etkili bir ağrı kesici olmasına karşın son derece çabuk bağımlılık yapma özelliği kazanır. Halbuki morfin molekülünün "N" una bir alil grubu eklenirse oluşan N-alil nor morfin, morfin etkilerini tamamen antagonize eden bir şekilde yeni bir ilaç olarak karşımıza çıkar.

İlaç aday kimyasal maddenin önemli bir yönü, "toksik" etkilerini incelemektir. Akut, subakut ve kronik toksisite değişik hayvan türlerinde ve değişik yollardan verilerek yapılır. Bu seri araştırmalarda aday maddenin toksik dozları (değişik yollardan verildiğinde), toksik etkileri, molekülün hangi kısımlarının toksisiteden sorumlu olduğu, bizzat molekülün mü yok-



sa bir metabolik ürünün mü toksik etkiden sorumlu olduğu araştırılır. Bu seride aday maddenin hangi yolla etkili olduğu, toksik ve efektif dozları değişik laboratuvar hayvanlarında belirlenir; bu bilgiler değişik uzman gruplarına enine boyuna tartışılarak gelecek vaadeden bir madde olup olmadığı karara bağlanır. Hemen hatırlatmak gerekir ki evrensel nitelik taşıyan ve ilaç olmaya aday madde hakkındaki tüm bu bilgiler peyderpey uluslararası dergilerde yayınlanır. Bu nokta son derece önemlidir. Zira sadece bir laboratuvar veya bir araştırma ekibinin elde ettiği sonuçlar, diğer laboratuvar veya araştırmacılar tarafından desteklenmediği sürece hiçbir değer ifade etmez. Tüm bu noktaların aydınlatılması yılları kapsayan uzmanlar grubunun yoğun çalışmaları sonucu olmalıdır. Ayrıca bunlara ilaveten spesifik bazı etkileri olabilecek aday maddenin (örneğin kanser ilacı olmaya aday) çok daha spesifik uzmanlar grubu ve laboratuvar yöntemleriyle incelenmesi zorunludur.

Tüm bu araştırmalar sonucu ilaç olmaya aday maddenin farmasötik teknoloji yönünden, ilgili uzmanlar grubunca incelenmesi mutlaka gereklidir. Bu seri araştırmalarda maddenin hangi farmasötik şeklinin (tablet, kapsül, Amp. v.s.) daha uygun olacağını, bu şekillerin biyolojik yararlarını (hayvanlarda) detaylı bir şekilde incelenir.

Deneysel laboratuvar aşamalarını geçirmiş aday maddenin ikinci deneme safhası insanlarda yürütülür. Ancak bu devreye geçmek için en önemli kaçınılmaz koşullar, aday maddenin kimyasal yapısının ve yukarıda izaha çalıştığımız deneysel çalışmaların tüm sonuçları (özellikle değişik kaynaklardan uluslararası literatür yayınları) çok detaylı bir şekilde incelenip bilinmelidir. Bunlar bilinmeden hiçbir kimyasal maddenin (ilaç adayı) insanda denenmesinde hiçbir kurum, kişi veya kişiler karar veremez. Uluslararası anlaşmalar, bu konuda değişmeyen ve fakat gün geçtikçe daha da zorlaştırıcı kurallar tespit etmiştir. Türkiye'nin imzaladığı Helsinki Bildirgesi'nde, bir ilaç adayının insanda denemeye alınmadan önce, nelerin dikkate alınması, ne gibi an-



Bana verdiğiniz ilaçları kestim; çünkü yatmama neden olan hastalığımı, sizin verdiğiniz ilaçların oluşturacağı yan etkilere tercih ediyorum.

SIVRİSİNEK DÜŞMANI PROTOZOA

Lombornella clarki isimli protozoa türü tek hücreli canlı, kendisini avlayan sivrisinekleri öldürüyor. Kaliforniya Üniversitesinden John Anderson ve arkadaşları, bu olayı, sivrisineklere karşı kullanmak üzere yeni biyolojik silahlar araştırırken ortaya çıkardılar.

Söz konusu protozoa, tek hücreli şilli (kirpikli) bir hayvandır. Sivrisinek larvaları gibi, ağaç kovuklarında biriken sularda yaşar. Larvalar, aralarında *L.clarki*'nin de bulunduğu bütün protozoalarla yiyip bitirirler. Böylece kendi sonlarını da hazırlamış olurlar. Bu küçük canlılar, hastalıklara sebep olan sivrisinek türlerinin kontrolünde önemli bir rol oynayabilirler.

Clarki, iki ayrı yapıda bulunur. Biri, sigara biçiminde bir kirpikli olan ve serbestçe yüzen "trophont"dur. Kendinden küçük olan bakteriler ve diğer mikroorganizmaları yiyerek beslenir. Trophontlar, bazen değişerek, küre şeklindeki "theront"lara dönüşürler. Therontlar, sivrisinek larvalarının kütikül tabakalarına tutunur ve daha sonra da vücut boşluğuna geçerler. Orada çoğalarak ev sa-

hiplerini öldürürler ve bu sırada pek çok yeni trophont ortama salınırlar.

Ağaç kovuklarında, sivrisinek olmadığında, *L.clarkilerin* hemen hepsi trophont halindedir. Fakat sivrisinek varsa, protozoaların tamamına yakını larvaların üzerine tutunmuş ya da içinde çoğalmakta olan therontlar halinde bulunur. Anderson ve arkadaşları, protozoaları ve sivrisinek larvalarını laboratuvarındaki yapay ağaç kovuklarında incelediler. Trophont kültürüne larva bırakıldıktan 40 saat sonra, theront haline geçen protozoalar, sivrisinekleri ele geçirmeye başlamışlardı. 90 saat sonra ise, ortamda hiç trophont kalmamış ve tüm larvalar enfekte olmuştu.

İçerisinde sivrisinek larvası yaşamış olan suyun kültüre katılması, *L.clarki*'nin avlanarak beslenmekten, parazit hayata geçişini başlatmaya yeterli olmaktadır. Trophantlar ya doğrudan theront haline geçerler, ya da bölünerek iki yavru theront verirler. Eğer ortamda hiç sivrisinek larvası yoksa, therontlar 24 saat içerisinde ölürler.

Araştırmacılar, *L.clarki*'nin değişim sinyalini nasıl aldığını ve bu sinyallerin değişim işlemi nasıl yönlendirdiğini hâlâ araştırıyorlar.

New Scientist'ten cev.: Gürkan ÖZTÜRK

laşmalar ve protokoller hazırlanması, kimlerin ve hangi uzmanlar grubunun bu denemelerde görev alacağı, yetki ve sorumluluğun tüm boyutları en ince noktasına kadar nereden başlayıp, biteceği değişmez kurallar çerçevesinde belirlenmiştir. Klinik deneme fazları genelde üç kademeye ayrılır ve faz, 1,2,3 denemeleri diye isimlendirilir. Bu fazların hepsinden de en yetkili uzman "klinik farmakolog"dur.

Ülkemizde kendimize özgü bilimsel kurum ve ilaç endüstrisinden şimdiye kadar hiçbir aday kimyasal madde ne sentetize edilmiş ve ne de doğal kaynaklardan izole edilmiştir. Bu bakımdan yukarıda özel olarak belirtilen hususlar hiçbir zaman dikkate alınmamış, gerekli yasal hükümler belirlenmemiştir. Çünkü ülkemiz, ilaç etken maddesi üreten bir ülke değildir. Yurdumuzda kullanılan her ilaç etken maddesi, dışarıdan ithal edilir ve ilaç yapımcıları tarafından uygun teknolojik yöntemler kullanılarak ilaç üretilir. Bu etken maddelerin hepsi de yukarıdaki izah edilen kademelerden geçmişler ve hatta dış ülkelerde ruhsatlandırılmışlardır.

Görüleceği gibi günümüzde ilaç denilen vazgeçilmez tüketim ürünleri halkımızın zannettiği şekilde, sıradan tüketim ürünleri gibi kolayca yapılmıyor. Yüzlerce, çeşitli uzmanlık dallarından yetişmiş bilim adamlarının sıkı bir kollaborasyonla en az on yıldan fazla süre ile çalışmalar sonucu, ancak ilaç niteliğinde bir kimyasal madde bulunabiliyor. Tüm bu çalış-

malardaki teknolojik boyutları, bilimsel gelişmeleri ve yetişmiş teknik eleman sayısının nasıl olabileceğini okuyucuların takdirine sunuyorum.

İlaç ruhsat alıp piyasaya arz edildikten sonra da, sıkı bir denetim ve gözetim altına alınması zorunlu bir tüketim maddesidir. Bu denetimin mimarı da hekimdir. Bu bakımdan hastalıklara karşı savaşmada hekim, bu silahı en iyi bilmek durumundadır. Halkımızın yanlış olarak algıladığı ilaç mutlaka faydalı bir tüketim maddesi demek değildir. İnsanlarımız bilmedikleri ki ilaç, zamanında, yerinde, dozunda ve mutlaka hekim kontrolünde kullanıldığında insanoğlunun en yakın dostu, bunun dışında bilinçsizce kullanıldığında insanoğlunun en amansız düşmanıdır.



GUNU İÇERSEM İYİLEŞEBERMiŞİM!