Cilt: 4 • **Sayı:** 4 • **Yıl:** 2019 **ISSN:** 2587 - 120X

TÜRK FARMAKOPE DERGİSİ

Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu
Ankara
www.Turkfarmakopedergisi.gov.tr

Sahibi
Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu adına
Dr. Hakkı GÜRSÖZ

Sorumlu Yazı İşleri Müdürü
Bil.Uzm.Ecz. Mehmet Emre ÖZDEMİRHAN

Baş Editör
Dr.Ecz. Harun KIZILAY

Editör
Doç.Dr. Evren ALĞIN YAPAR

Yayın Kurulu
Dr. Fahrettin KOCA
Prof.Dr. Emine ALP MEŞE
Dr. Hakkı GÜRSÖZ
Dr.Ecz. Harun KIZILAY
Doç.Dr. Evren ALĞIN YAPAR
Dr.Kim.Müh. Fatma ERDEM
Bil.Uzm.Ecz. Mehmet Emre ÖZDEMİRHAN
Bil.Uzm.Ecz. Fatma Esra HASPOLAT

T.C. Sağlık Bakanlığı
Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu
Ekonomik Değerlendirmeler ve Laboratuvar Hizmetleri Başkan Yardımcılığı
Analiz ve Kontrol Laboratuvarları Dairesi Başkanlığı
Telefon: 0312 465 56 79 • Belgeç: 0312 565 52 57
Elmek: Turkfarmakopedergisi@titck.gov.tr
Genel Ağ: http:/www.Turkfarmakopedergisi.gov.tr

ISSN : 2587- 120X
T.C. Sağlık Bakanlığı Yayın No : 1041
TİTCK Yayın No : 5
1. Baskı - ANKARA
Yayın Türü: Yaygın Süreli Yayın.
Yayın Şekli: Türkçe.
Kâğıt Türü: Asitsiz.
Kuruluş Tarihi: 04 Mayıs 2016
Yayının İdare Adresi: Söğütözü Mah. 2176. Sok. No:5 06520 Çankaya / ANKARA
Grafik Tasarım / Basımcı Adı / Adresi: İRM Pusula Tasarım Ajansı / TED Matbaacılık Tasarım ve Reklam Ajansı
Zübeyde Hanım Mah. Kazım Karabekir Cad. Koyunlu İş Hanı 95/1-A Altındağ/ANKARA Tel: 0312 341 17 97
Basım Miktarı: 1000 Adet

BİLİMSEL KURUL

Abdullah OLGUN, Prof.Dr.
Ayhan FİLAZİ, Prof.Dr.
Ayhan SAVAŞER, Prof.Dr.
Ayşe Gülten KANTARCI, Prof.Dr.
Ayşegül DEMİRTAŞ, Bil.Uzm.Ecz.
Ayşegül KARATAŞ, Prof.Dr.
B. Sönmez UYDEŞ DOĞAN, Prof.Dr.
Belma GÜMÜŞEL, Prof.Dr.
Benay Can EKE, Prof.Dr.
Bengi USLU, Prof.Dr.
Berna ÖZBEK ÇELİK, Prof.Dr.
Burçin ÇAĞAN, Dr.Ecz.
Bülent GÜMÜŞEL, Prof.Dr.
Canan KARAALP, Prof.Dr.
Çağla BOZKURT GÜZEL, Doç.Dr.
Emirhan NEMUTLU, Doç.Dr.
Engin KILIÇ, Dr.Öğr.Üyesi
Erdal CEVHER, Prof.Dr.
Erhan PALASKA, Prof.Dr.
Esra AKKOL, Prof.Dr.
Esra BALOĞLU, Prof.Dr.
Evren ALĞIN YAPAR, Doç.Dr.
Evren HOMAN GÖKÇE, Doç.Dr.
Filiz KOÇ, Dr.Bio.
Gökhan CENGİZ, Bil.Uzm.Bio.
Göksel ŞENER, Prof.Dr.
Gül ÖZHAN, Prof.Dr.
Gülçin SALTAN İŞCAN, Prof.Dr.
Gülnur EKŞİ BONA, Dr.Bio.
Hakan DAL, Prof.Dr.
Hakan ERDOĞAN, Dr.Kim.
Hakan EROĞLU, Prof.Dr.
Hatice Kübra ELÇİOĞLU, Prof.Dr.
Hakkı GÜRSÖZ, Dr.
Harun KIZILAY, Dr.Ecz.
İffet İrem TATLI ÇANKAYA, Prof.Dr.
İlhan BOZYİĞİT, Vet.Hek.
İlkay ERDOĞAN ORHAN, Prof.Dr.
İmran VURAL, Prof.Dr.
İsmail Mert VURAL, Doç.Dr.
Makbule AŞIKOĞLU, Prof.Dr.
Meral TUNÇBİLEK, Prof.Dr.
Mesut SANCAR, Prof.Dr.
Murat KARTAL, Prof.Dr.
Müzeyyen DEMİREL, Prof.Dr.
Nafiz Öncü CAN, Prof.Dr.
Nevin ÇELEBİ, Prof.Dr.
Nuray ARI YILDIZOĞLU, Prof.Dr.
Özcan ÖZKAN, Doç.Dr.
Özgen ÖZER, Prof.Dr.
Sema ÇALIŞ, Prof.Dr.
Semra ŞARDAŞ, Prof.Dr.
Sevgi GÜNGÖR, Prof.Dr.
Sibel Ayşıl ÖZKAN, Prof.Dr.
Sinem Yaprak KARAVANA, Doç.Dr.
Sümeyra TUNA YILDIRIM, Dr.Öğr.Üyesi
Tansel ÇOMOĞLU, Prof.Dr.
Temel ÖZEK, Prof.Dr.
Türkan ELDEM, Prof.Dr.
Umut BESKAN, Dr.Kim.
Yalçın ÖZKAN, Prof.Dr.
Yıldız ÖZSOY ERGİNER, Prof.Dr.
Yılmaz ÇAPAN, Prof.Dr.
Yunus YÜCE, Bil.Uzm.Bio.
Yusuf ÖZKAY, Prof.Dr.
Yücel DENER, Kim.

Bu yayın; T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu tarafından hazırlanmış ve bastırılmıştır. Her türlü yayın hakkı, T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumuna aittir. Kaynak gösterilmeksizin alıntı yapılamaz. Kısmen dahi olsa alınamaz, çoğaltılamaz, yayımlanamaz. Ücretsizdir. Parayla satılamaz.

TÜRK FARMAKOPE DERGİSİ YAYIM KURALLARI

1. Türk Farmakope Dergisi, Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'nun yılda dört defa yayımlanan bilimsel yayım organıdır.
2. Türk Farmakope Dergisi, Türk Farmakopesi ve Dünya Farmakopeleri'nde yer alan yöntemler, etken maddeler, bitmiş ürünler, tıbbi cihazlar, kozmetik ürünler ve Eczacılık alanındaki gelişmeleri konu alan araştırma, derleme, teknik doküman editöre mektup türündeki yazıları yayımlar.
3. Türk Farmakope Dergisi, Dergi Yayın Kurulunun yayım kurallarına uymayan yazıları yayımlamama, düzeltilmek üzere yazarına geri verme veya hakemlere inceletme yetkisi vardır. Yayın Kurulu, yazım kurallarına uygunluk sağlamak amacıyla, yayımlanması için gönderilen yazıların gözden geçirilip düzeltilmesini, kısaltılmasını veya yeniden düzenlenmesini isteyebilir.
4. Yayımlanması amacıyla dergiye gönderilen yazılar, yayına kabul edilmeden önce yayın kurulu ve en az iki hakemin incelemesinden geçer. Yayın Kurulu gerek gördüğünde, bilimsel kurul dışındaki bilim insanlarının danışmanlığından yararlanabilir.
5. Yayımlanmak üzere dergiye gönderilen yazıların daha önce başka bir yerde yayımlanmamış, yayımlanmak üzere eş zamanlı olarak başka bir dergiye gönderilmemiş olması gereklidir. Bilimsel Kongrelerde yapılan sunumlar, bu durum belirtilerek yayımlanabilir.
6. Yazı dili Türkçe'dir. Yazılar Türk Dil Kurumu tarafından belirlenen dil bilgisi ve yazım kurallarına uygun olmalıdır. Türkçe yazılardaki terimler öz Türkçe veya Latince olmalı, gereksiz, sık ve yerleşik olmayan kısaltmalardan kaçınılmalı, kaynaklarda güncel kaynaklardan faydalanılmalıdır.
7. Yazar/Yazarlar, yazı hazırlama aşamasında Türk Farmakope Dergisi`nin önceki sayılarından ilgili makalelere atıfta bulunmalıdır.
8. Yayımlanması için gönderilen yazılarda tüm yazarların imzalı onayını gösteren "Telif Hakkı Devri" formu doldurularak Turkfarmakopedergisi@titck.gov.tr adresine çevrimiçi olarak gönderilmelidir.
9. Türk Farmakope Dergisi'nde yayıma kabul edilen ve yayımlanan tüm yazıların içerikleri, yazarların görüşlerini yansıtır, çalışmaların etik kurallara uygunluğu ve bilimsel içeriği yazarların sorumluluğundadır ve hiçbir şekilde Dergi ve Yayın Kurulu sorumlu değildir. Eğer makalede daha önce yayımlanmış; alıntı yazı, tablo, resim vs. mevcut ise makale yazarı, yayın hakkı sahibi ve yazarlarından yazılı izin almak ve bunu makalede belirtmek zorundadır.
10. Yazılar, kenarlardan 3'er cm boşluk kalacak şekilde ve sayfaya yaslanarak, 11 birim büyüklüğünde, "Arial" karakteri ile 1.5 satır aralıklı, paragraflar arası 6 nk aralık bırakılarak "Microsoft Word" programı ile yazılıp Turkfarmakopedergisi@titck.gov.tr adresine çevrimiçi olarak gönderilmelidir. Gönderilen yazılar, yayına kabul edilsin veya edilmesin iade edilmez.
11. Gönderilen yazılar, birinci sayfadan itibaren sağ üst köşede sayfa numarası verilerek, aşağıda belirtilen bölümler halinde hazırlanmalıdır.

a. Başlık sayfası: Sırasıyla yazının başlığı büyük yazı karakterinde ve kırmızı olacak şekilde sola hizalı yazılmalıdır. Alt satırda Yazarların isimleri (meslek unvanı kullanılmadan) yan yana sıralanarak yazarların soyadından sonra üst simge ile numaralandırma yapılmalıdır (1, 2, 3 vb.). Sorumlu yazar, soyadından sonra "*" simgesi ile belirtilmelidir. Alt satırlarda sıra ile yazarlara ait çalışmanın yürütüldüğü yer (anabilim dalı, kurum, üniversite vb.), cadde/sokak adı, posta kodu, ilçe-şehir bilgileri yer almalıdır. Sadece sorumlu yazarın elmek adresi kendi adres satırının altında verilmelidir. Yazı daha önce bir kongrede sunuldu ise kongre ismi, yeri ve tarihi sorumlu yazarın elmek adresinden önceki satırda belirtilmelidir.

b. Türkçe özet ve anahtar kelimeler: Çalışmanın tamamının anlaşılmasını sağlayacak şekilde ve tek paragraf halinde, çalışmanın türü, amacı, gereç ve yöntemi, bulguları, tartışma ve sonuçları, 200 kelimeyi geçmeden ve alt başlıklar kullanılmadan özetlenmelidir. Özet içinde, ölçümler dışında kısaltmalar kullanılmamalıdır. Özetin altındaki paragrafta, içerik ve bilgisayar programlarına uygun, çalışmanın özü, özeti ile uyumlu ve en fazla beş adet anahtar kelime verilmelidir. Anahtar kelimeler Türkiye Bilim Terimleri arasından (www.bilimterimleri.com) seçilmelidir.

c. İngilizce başlık, özet ve anahtar kelimeler: Türkçe anahtar kelimelerden sonraki alt satıra Türkçe Makale Başlığıyla uyumlu İngilizce başlık büyük yazı karakterinde ve kırmızı olacak şekilde sola hizalı olarak verilmelidir. İngilizce özet (Abstract) Türkçe özette verilen metnin İngilizceye uyumlu şekilde çevrilmesiyle oluşturulmalıdır. Bu özet de 200 kelimeyi geçmemeli ve altındaki satırda "Index Medicus" veri tabanına uygun en fazla beş adet anahtar kelime (Keywords) içermelidir.

d. Makale ana başlıkları "Arial" karakterinde, koyu, 11 punto, sola hizalı olacak şekilde kırmızı renkli ve numaralı olarak eklenmelidir. Ana başlıkların tamamı, birinci alt başlıklarda bütün kelimelerin ilk harfi, ikinci alt başlıklarda yalnız birinci kelimenin ilk harfi büyük harflerle, ana başlıkta ve alt başlıktaki "ve", "ile" gibi bağlaçlar tamamen küçük harflerle yazılmalıdır. Birinci ve ikinci tüm alt başlıklar siyah ve koyu yazılmalıdır. Alt başlıklar ile bir önceki paragraf arasında bir satır boşluk olmalı, alt başlıkların altındaki paragraf ile arasında boş satır konmamalıdır.

e. Teşekkür: Yazının hazırlanmasında dolaylı katkıları olanların katkılarını açıklayan ve onlara teşekkür ifade eden sade cümleler kullanılmalıdır.

f. Kaynakça: Kişisel görüşmeler veya yayınlanmamış veriler, kaynak olarak gösterilemez. Çok gerekli ise, metin içinde bahsedilebilir. Dergilerin isimleri, Index Medicus'da belirtilen şekilde kısaltılmalıdır. Metin içindeki kaynak göstermelerde numaralandırma sistemi geçerlidir. Kaynak numaraları ile ilgili cümle sonunda köşeli parantez kullanılarak [1], [3], [5] vb. rakamlarla numaralandırma yapılmalı ve metin sonunda "Kaynakça" kısmında metin içerisinden kullanılma sırasına uygun

olarak numaralandırılmalıdır. Metin içinde atıf yapılan her kaynağa Kaynakçada yer verilmeli, Kaynakçada yer verilen her kaynağa da metin içinde atıf yapılmalıdır. Kaynak sayısı 100 adedi geçmemelidir.
Kaynakların yazımı için örnekler:
Makale için:
Sarıcı SÜ, Serdar MA, Korkmaz A, et al. Incidence, course, and prediction of hyperbilirubinemia in near term and term newborns. Pediatrics 2004; 113: 775-780.
Kitaptan bir bölüm için:
Kissane JM. Development of the kidney and congenital malformations. In: Hepstinstall RH (ed). Pathology of the Kidney. 2nd ed. Vol 1. Boston: Littleand Brown Co, 1974: 69-109.
Bayraktar Z. Diabetik retinopati epidemiyolojisi. In: Özkan Ş, Akar S (eds). Diabetik Retinopati. 2nci baskı. İstanbul: Dilek Ofset, 2000: 1-9.
Tek yazarlı bir kitaptan alınan bölüm için:
Praat RTC. The Genetics of Neurological Disorders. London: Oxford University Press, 1967: 173-174.
Kongre bildirileri için:
Sarıcı SÜ, Dabak O, Erdinç K, Okutan V, Lenk MK. İntravenözibuprofenin bildirilmemiş bir komplikasyonu: gastrointestinal kanama. 18. Ulusal Neonatoloji Kongresi, 21-24 Nisan 2010, Bodrum. Kongre Özet Kitabı, 329-330.
Basılmış tez için:
Kurt, M., Eczacılık fakültelerinde farmakoekonomi eğitimi ve öğrencilerin farmakoekonomi ile ilgili bilgi düzeyleri, Yüksek Lisans Tezi, Yeditepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, 2012.
Genel Ağ adresleri için:
Webber, S. (2008, 10 Ekim). Information literacy in work place contexts. 22 Ekim 2008 tarihinde http://information-literacy.blogspot.com/ adresinden erişildi.

12. Tablolar: Makale içinde geçiş sırasına göre Arabik rakamlar ile numaralanmalı, tabloların her biri ayrı bir sayfaya ve başlıkları tablo üzerinde olacak şekilde yazılmalıdır. Tablo açıklamalarının yazımında da "blok" sistemi korunmalı; açıklamaların bir satırdan daha uzun olması halinde, ikinci ve diğer satırlar, açıklamanın satır başı hizasından başlamalıdır. Tablo içeriği "Arial" karakterinde 8-10 punto ile yazılmalıdır. Tablo başlıklarında "Tablo 1." kısmı kalın olarak, diğer kısımları normal tonda, sola dayalı ve küçük harflerle yazılmalıdır. Metin içinde tabloların geçtiği yer, en uygun yerde parantez içinde belirtilmelidir. Bir sayfadan daha büyük olan tablolar, metin içinde bulunmak zorunda ise bir sayfa boyutlarında (uygun bir yerden) bölünmelidir. Tablonun devamı bir sonraki sayfada aynı tablo numarasıyla ve aynı başlıkla verilmeli ancak tablo numarasından sonra parantez içinde "Devam" ibaresi yazılmalıdır.
13. Şekil, resim ve fotoğraflar: Makale içinde geçiş sırasına göre, Arabik rakamlar ile numaralandırılmalı, şekil ve resimlerin yerleri, metin içinde en uygun yerde parantez içinde belirtilmelidir. Şekil başlıklarında "Şekil 1." Kısmı kalın olarak, diğer kısımlar normal tonda ve küçük harflerle sola dayalı yazılmalıdır. Şekil, resim ve fotoğraflar en az 600 dpi grafik çözünürlükte olmalı ve jpg, tiff, gif vb. formatta bulunmalıdır.
14. Eşitlik yazımı: Metin içindeki eşitlikler Eş.1, Eş.2 şeklinde verilmelidir. Eşitlik numaralandırmaları eşitliğin devamı satır sonunda parantez içerisinde sıralı olarak verilmelidir.

İÇİNDEKİLER

Cilt:4 • Sayı:4 • Yıl: 2019

Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Başkanı
Yönetici Yazısı (Hakkı Gürsöz) 9

Yeni Milli Monograflar

Mantuvar Çiçeği
Turkish *Helichrysum* Flower
Helichrysi plicati flos
Mustafa ASLAN, Hasya Nazlı EKİN 10-14

Devedikeni Tohumu Yağı
Milk Thistle Seed Oil
Silybi mariani oleum
İlker DEMİRBOLAT, Kevser SALİHLER, Murat KARTAL 15-16

Sarı Kantaron Yağı
St. John's Wort Oil
Hyperici oleum
İlker DEMİRBOLAT, Murat KARTAL, Ünal KARIK 17-18

Aynısefa Çiçeği Yağlı Maseratı
Pot Marigold Flower Oily Macerate
Calendulae flos oleum maceratum
Kevser SALİHLER, Nihal ZORLU, Ayşe Sibel LAÇİN, Murat KARTAL 19-21

Güncellenen Milli Monograf

Kudama Çiçeği
Everlasting Flower
Helichrysi stoechas flos
Mustafa ASLAN, Hasya Nazlı EKİN 22-26

Derleme Makaleleri

Biyosidal Ürünler ve Uygunluk Kontrolleri
Biocidal Products and Conformity Assessments
Aslı ŞAHİNER, Evren ALĞIN YAPAR 27-37

Genel Anestezi ve Anesteziklerin Moleküler Etki Mekanizması
General Anesthesia and Molecular Mechanisms of Anesthetics Actions
Büşra DİNCER, Elif ÇADIRCI 38-54

Magnezyumun Hastalıkların Oluşumu ve Tedavisindeki Önemi
The Role of Magnesium in The Epidemiology and The Treatment of Diseases
Ayşe Ceylan HAMAMCIOĞLU 55-66

İmmüno-Onkoloji İmmün Kontrol Noktalarını Hedef Alan Monoklonal Antikorlar ve Tedavide Kullanımları
Immuno-Oncology-Monoclonal Antibodies Targeting Immune Checkpoints and Their Use in Treatment
Nur TUĞUTLU, Damla DAMAR ÇELİK, Berna ÖZBEK ÇELİK
67-80

Bukkal İlaç Salım Sistemlerine Güncel Bir Bakış
A Current View of Buccal Drug Delivery Systems
Meliha GÜNEŞ, Sinem Yaprak KARAVANA, Evren ALĞIN YAPAR
81-90

Araştırma Makalesi

Meme Kanseri Sistemik Tedavi Sürecinde Kadınların Fonksiyonel Durumlarının Belirlenmesi
Determination of Functional Status of Women in Breast Cancer Treatment Process
Berna Nur BERKER DÖĞER, Kafiye EROĞLU
91-99

Yararlı Bilgiler
Useful Informations
Türk Farmakopesi Terimleri ile Kısaltmaları ve Simgeleri
100-136

Türk Farmakope Dergisi 2019, 4(4): 9

© Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu 2019

TÜRKİYE İLAÇ ve TIBBİ CİHAZ KURUMU

Hakkı GÜRSÖZ
Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Başkanı

Türk Farmakopesi ve diğer uluslararası farmakopelerin faaliyetleri ile Kurumumuz görev alanı ve farmakope kapsamında gerçekleştirilen bilimsel ve teknik çalışmaların değerlendirilmesi amacıyla hayata geçen Türk Farmakope Dergisi, Kurumumuz Analiz ve Kontrol Laboratuvarları Dairesi ve çok değerli akademisyenlerimizin katkılarıyla Kurumumuz adına yapılan önemli bir çalışmadır. Ülkemiz sağlık endüstrisi, üniversitelerimiz, sendikalar, dernekler, ilgili kurum ve kuruluşları bilgilendirmek ve tüm paydaşlarla bilgi alışverişinde köprü oluşturmak üzere yeni sayıların yayımlanmasına devam edilecektir.

Türk Farmakopesi 4. Cilt 4. Sayısı içeriğinde, Türk Farmakopesi'nde de yer alması planlanan yeni milli monograflar için bitkisel kaynaklara dair çalışmalar kapsamında; Mantuvar çiçeği (*Helichrysi plicati flos*), Devedikeni tohumu yağı (*Silybi mariani oleum*), Sarı kantaron yağı (*Hyperici oleum*), Aynısefa çiçeği yağlı maseratı (*Calendulae flos oleum maceratum*) ve Kudama çiçeği (*Helichrysi stoechas flos*) üzerine milli monograf çalışmaları ile biyosidal ürünler, bukkal ilaç salım sistemleri, genel anestezi ve anestezikler, magnezyumun hastalıkların oluşumu ve tedavisindeki önemi, immüno-onkoloji immün kontrol noktalarını hedef alan monoklonal antikorlar, meme kanserinin sistemik tedavi süreci hakkında çeşitli makaleler ve güncellenen Türk Farmakopesi Terimleri yer almaktadır.

Dergimiz yayın kuruluna, bilim kuruluna, yazarlara ve makale hakemlerine teşekkürlerimi ileterek dergimizin yeni sayısının yararlı olmasını diliyorum.

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE İLAÇ VE TIBBİ CİHAZ KURUMU

MİLLİ MONOGRAF

Türk Farmakope Dergisi 2019, 4(4): 10-14
© Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu 2019

MANTUVAR ÇİÇEĞİ

Mustafa ASLAN*, Hasya Nazlı EKİN
Gazi Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi ABD, Emniyet Mah., Taç Sokağı, 06330, Yenimahalle-Ankara.
elmek*: maslan1969@gmail.com

Geliş tarihi: 30.09.2019 / Kabul tarihi: 31.10.2019

TFB-01/2019:XXXXX

MANTUVAR ÇİÇEĞİ

TURKISH *HELICHRYSUM* FLOWER

Helichrysi plicati flos

TANIM

Helichrysum plicatum DC. subsp. *plicatum* bitkisinin kurutulmuş bütün veya toz halindeki çiçek durumlarıdır.

İçerik: klorojenik asit ($C_{16}H_{18}O_9$; b*MA* 354.3) en az %0.12 (kuru drog).

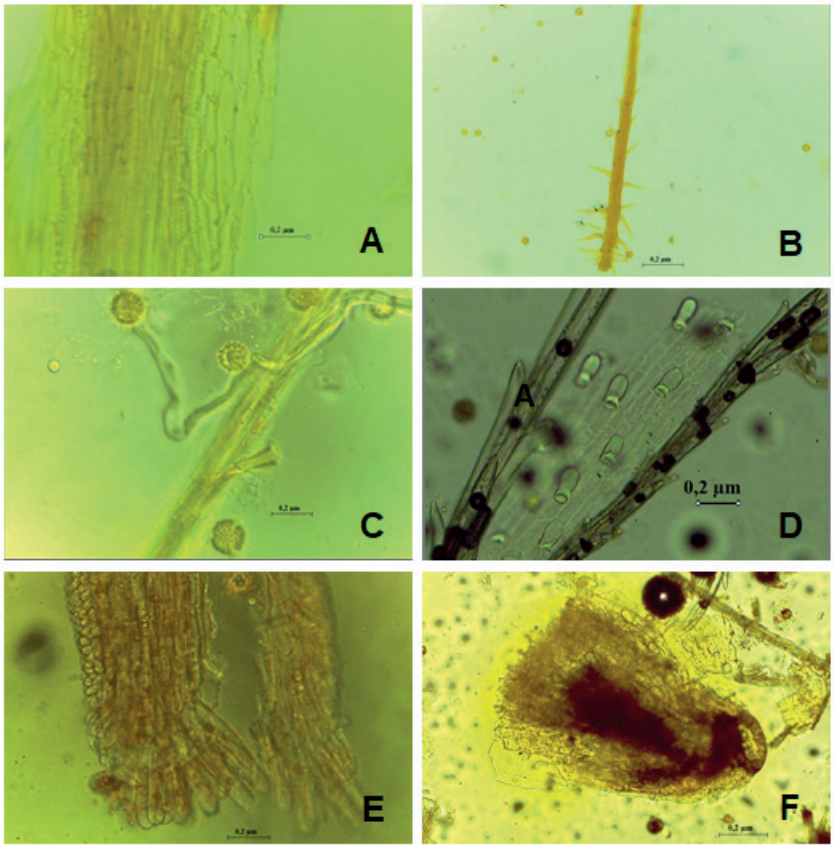
ÖZELLİKLER

Kapitulumlardan elde edilen drog, sarı renkte çiçek kısımları taşıyan, kendine has aromatik kokulu.

TANIMA

A. Sarı renkte involukrum taşır. Kurutulmuş kapitulumlar 4-9 mm çapında, sarı renkte. Tamamen hermafrodit veya kapitulumun kenar çiçekleri dişi.

B. Mikroskobik inceleme (*2.8.23*). Toz sarı renkte. Mikroskopta *Sartur R* kullanılarak incelenir. Toz aşağıdaki belirleyici özellikleri gösterir (Şekil 1). Anterde endotesyum [A], papus tüyü [B], polenler [C], salgı tüyleri [D], papilli stigma [E], çiçek zemininde ovaryumun bağlanma noktasında dizilmiş taş hücre çelengi ve ovaryum duvarında bulunan salgı tüyleri [F] (Şekil 1).



Şekil 1. *Mantuvar (Helichrysum plicatum* subsp*. plicatum)* çiçek durumlarından elde edilen toz edilmiş bitkisel drogun test B'deki teşhisinin gösterilmesi.

C. İnce Tabaka Kromatografisi (*2.2.27*).

Test çözeltisi (a). 3 g toz edilmiş bitkisel drog (355) (*2.9.12*) üzerine 100 mL *metanol R* ilave edilir. 24 sa. oda sıcaklığında çalkalanarak bekletildikten sonra süzülür ve süzüntü kuruluğa kadar uçurulur. Kuru özüt 10 mg/mL derişimde olacak şekilde metanolde çözülür.

Test çözeltisi (b). 3 g toz edilmiş bitkisel drog (355) (*2.9.12*) üzerine 100 mL kaynar *su R* ilave edilir. 3 sa. su banyosunda bekletildikten sonra süzülür ve süzüntü kuruluğa kadar uçurulur. Kuru özüt 10 mg/mL derişimde olacak şekilde %25 metanolde çözülür.

Şahit çözelti. 1 mg klorojenik asit 10 mL *metanol R*'de çözülür.

Plak: İTK silika jel F_{254} *plak R*.

Hareketli faz: etil asetat R, su R, formik asit R, metanol R (17:3:2:1 *h/h/h/h*).

Uygulama: 10 µL'lik bant halinde.

Sürüklenme: 10 cm üzerinde bir ilerleme.

Kurutma: havada.

Tespit: morötesi ışık altında 366 nm'de incelenir.

Sonuçlar: şahit çözelti ve test çözeltisi ile elde edilen kromatogramdaki lekeler aşağıda görüldüğü gibi sıralanmıştır. Bunların yanı sıra test çözeltisi ile elde edilen kromatogramda başka lekeler de bulunabilir. Morötesi ışığı altında mavi leke görülür.

Plağın üstü	
	Siyah leke Sarı leke Mavi leke Sarı leke Mavi leke Sarı leke
Klorojenik asit	
Şahit çözelti	**Test çözeltisi**

TESTLER

Yabancı madde (*2.8.2*): bitkisel drogda küf, böcek ve diğer hayvan artıkları bulunmaz, diğer yabancı maddeler en fazla %2. Yabancı organlar (drog elde edilen bitkiden gelen fakat drog olarak tanımlanmayan kısım) en fazla %5.

Kurutmada kayıp (*2.2.32*): 0.5 g toz edilmiş bitkisel drog (355) (*2.9.12*), 100-105°C'lik etüvde 3 sa. kurutularak tayin edildiğinde en fazla %10.0.

Toplam kül (*2.4.16*): en fazla %10.0.

TAYİN

Sıvı kromatografisi (*2.2.29*).

Test çözeltisi (a). 3.000 g toz edilmiş bitkisel drog (355) *(2.9.12*) üzerine 100 mL *metanol R* eklenir. 24 sa. oda sıcaklığında çalkalanarak bekletildikten sonra süzülür ve süzüntü kuruluğa kadar uçurulur. 50 mg kalıntı 10 mL *asetonitril R*:*su R* (1:3 *h/h*) karışımında çözülür.

Test çözeltisi (b). 3.000 g toz edilmiş bitkisel drog (355) *(2.9.12*) üzerine 100 mL kaynar *su*

R ilave edilir. 1 sa. su banyosunda bekletildikten sonra süzülür ve süzüntü kuruluğa kadar uçurulur. 50 mg kalıntı 10 mL *asetonitril R*:*su R* (1:3 *h/h*) karışımında çözülür.

Şahit çözelti (a). 1.0 mg *klorojenik asit CRS, asetonitril R*:*su R* (1:3 *h/h*) karışımı ile çözülür ve balonjojede 10 mL'ye tamamlanır. Hazırlanan 100 ppm stok çözeltiden sırası ile 50, 20, 10, 5 ve 1 ppm standart çözeltileri hazırlanır.

Şahit çözelti (b). 1.0 mg *klorojenik asit CRS* ve 1.0 mg *kafeik asit CRS*, *asetonitril R*:*su R* (1:3 *h/h*) karışımı ile çözülür ve balonjoje'de 10 mL'ye tamamlanır.

Kolon:

-*boyut*: ℓ = 250 mm, Ø= 4 mm;

-*sabit faz*: *kromatografik oktadesilsilil silika jel R* (5 µm);

-*sıcaklık:* 30 °C.

Hareketli faz: *asetonitril R*:*su R* (4:1 *h/h*) *karışımı* (A) ve %0.1 *formik asit R* çözeltisi (B).

Zaman (dk.)	Hareketli faz A (*%h/h*)	Hareketli faz B (*%h/h*)	Akış hızı mL/dk.
0-10	5→18	95→82	0.8
10-17	18	82	0.6
17-20	18→28	82→72	0.8
20-25	28→42	72→58	0.8
25-30	42→55	58→45	0.8
30-35	55→100	45→0	0.8
35-38	100	0	0.8

Tespit: spektrofotometrede 320 nm'de.

Uygulama: 20 µL.

Piklerin tanımlanması: *klorojenik asit CRS* ve şahit çözelti ile elde edilen kromatogramlar kullanılır.

Analiz süresi: 40 dk. 2 dk. içinde başlangıç koşullarına geri dönülür.

Sistem uygunluğu: şahit çözelti (b):

-*ayırım gücü: klorojenik asit CRS* (t_R 16.9) ve *kafeik asit CRS* (t_R 19.4) pikleri arasında en az 1.5.

Elüsyon sırası: klorojenik asit, kafeik asit.

Şahit çözeltilerdeki klorojenik asit sinyaline ait alıkonma zamanları (t_R), drogdan hazırlanan sulu ve metanollü özütlerin içindeki klorojenik asite ait sinyallerin alıkonma zamanı ile karşılaştırılır ve özüt içindeki klorojenik asit miktarı tespit edilir.

Standart çözelti karışımı ile *y=mx+n* denklemi elde edilir (r^2 = 0.9999).
Aşağıdaki formül kullanılarak drogda bulunan klorojenik asit miktarı (%) hesaplanır:

$$\% \, Klorojenik \; asit = \frac{\mathrm{e}.(a-n)}{50.b.m}$$

a: klorojenik asitin pik alanı;
b: test çözeltisi hazırlamada kullanılan bitkisel drogun gram olarak ağırlığı;
e: test çözeltisinden elde edilen özütün gram olarak ağırlığı;
m: kalibrasyon grafiğinin eğimi;
n: grafiğin y eksenini kesim noktası.

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE İLAÇ VE TIBBİ CİHAZ KURUMU

MİLLİ MONOGRAF

Türk Farmakope Dergisi 2019, 4(4): 15-16
© Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu 2019

DEVEDİKENİ TOHUMU YAĞI

İlker DEMİRBOLAT*, Kevser SALİHLER, Murat KARTAL
Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Fitoterapi Eğitim, Araştırma ve Uygulama Merkezi, Bican Bağcıoğlu Yokuşu, Adnan Menderes Bulvarı, 34093, Fatih-İstanbul.
elmek*: idemirbolat@bezmialem.edu.tr

Geliş tarihi: 11.10.2019 / Kabul tarihi: 14.11.2019

TFB-01/2019:XXXXX

DEVEDİKENİ TOHUMU YAĞI

MİLK THİSTLE SEED OİL

Silybi mariani oleum

TANIM

Silybum marianum (L.) Gaertn. bitkisinin tohumlarından uygun bir mekanik yöntem ile elde edilen sabit yağdır.

ÖZELLİKLER

Görünüm: soluk sarı, yeşilimsi sarı.

Çözünürlük: etanol R ile az çözünür, petrol eteri ile karışır.

Bağıl yoğunluk (*2.2.5*): 0.910 – 0.925.

Kırılım imleci (*2.2.6*): 1.4680 – 1.4750.

TANIMA

İnce tabaka kromatografisi ile yağların tanınması (*2.3.2*).

Elde edilen kromatogram Şekil 2.3.2.-7 ile uyum göstermelidir.

TESTLER

Asit değeri (*2.5.1*): 2.0 g'ında tespit edildiğinde en fazla 8.0'dır.

Peroksit değeri (*2.5.5*): en fazla 15.

Yağ asitlerinin bileşimi (*2.4.22, Yöntem A*). Tablo 2.4.22.-3'teki kalibrasyon maddelerinin karışımı kullanılır.

Yağın, yağ asidi fraksiyonunun bileşimi:

- *zincir uzunluğu C_{16}'dan kısa olan doymuş yağ asitleri*: en fazla %0.1;
- *palmitik asit*: %6.0 – 15.0;
- *palmitoleik asit*: en fazla %0.1;
- *stearik asit*: %3.0 – 10.0;
- *oleik asit*: %15.0 – 35.0;
- *linoleik asit*: %45.0 – 70.0;
- *linolenik asit*: en fazla %1.0;
- *araşidik asit:* en fazla %0.1;
- *eikosenoik asit:* en fazla %0.1;
- *behenik asit:* en fazla %3.0;
- *lignoserik asit:* en fazla %0.1.

SAKLAMA

Işıktan korunarak 25 ºC'yi geçmeyen sıcaklıkta saklanır.

MİLLİ MONOGRAF

Türk Farmakope Dergisi 2019, 4(4): 17-18
© Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu 2019

SARI KANTARON YAĞI

İlker DEMİRBOLAT*, Murat KARTAL, Ünal KARIK
Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Fitoterapi Eğitim, Araştırma ve Uygulama Merkezi, Bican Bağcıoğlu Yokuşu, Adnan Menderes Bulvarı, 34093, Fatih-İstanbul.
elmek*: idemirbolat@bezmialem.edu.tr

Geliş tarihi: 12.09.2019 / Kabul tarihi: 21.10.2019

TFB-01/2019:XXXXX

SARI KANTARON YAĞI

St. JOHN'S WORT OIL

Hyperici Oleum

TANIM

Hypericum perforatum L. bitkisinin toprak üstü kısımlarının, soğuk sıkım veya uygun bir mekanik yöntem ile elde edilen saf zeytin yağında iki ay süre ile güneşte masere edilmesi ve sonrasında süzülerek bitkiden ayrılması ile elde edilen sabit yağdır.

ÖZELLİKLER

Görünüm: koyu kırmızı renkli sıvı.

Çözünürlük: etanol R ile az çözünür, petrol eteri ile karışır.

TANIMA

İnce tabaka kromatografisi ile yağların tanınması (*2.3.2*).

Elde edilen kromatogram Şekil 2.3.2.-1 ile uyum göstermelidir. Bazı zeytin yağı örneklerinde F ve G lekeleri Şekil 2.3.2.-1'de gösterilen lekelerden daha zayıf olabilir.

TESTLER

Bağıl yoğunluk (*2.2.5*): bk. *Zeytinyağı, saf (0518)*.
Asit değeri (*2.5.1*): bk. *Zeytinyağı, saf (0518)*.
Peroksit değeri (*2.5.5*): bk. *Zeytinyağı, saf (0518)*.
Kırılım imleci (*2.2.6*): bk. *Zeytinyağı, saf (0518)*.
Yağ asitlerinin bileşimi (*2.4.22, Yöntem A*). Bk. *Zeytinyağı, saf (0518)*.
Hiperisin Miktarı. Absorpsiyon spektrofotometrisi morötesi ve görünür bölge (*2.2.25*): en az %0.005'tir.

5 g sarı kantaron yağı tartılır. Üzerine 10 g rafine mısır özü yağı ilave edilir. Karıştırılır. 588 nm dalga boyunda kör çözelti olarak rafine mısır özü yağı kullanılarak soğurma ölçülür. Aşağıdaki formüle göre hiperisin yüzdesi hesaplanır.

$$\text{Hiperisin } (\%) = \frac{ABS\ x\ M1\ x\ 4.5}{M2\ x\ 1000}$$

ABS: 588 nm dalga boyunda örnek soğurması;
*M*1 : sarı kantaron ve mısır özü yağı toplam miktarı (g);
*M*2 : sadece sarı kantaron yağı miktarı (g);
4.5 : spektroskopik faktör.

*Sistem uygunlu*ğu: Örnek soğurması 0.2 ile 0.8 arasında olmalıdır. 0.8 üzerinde olması halinde sarı kantaron yağı tartımı düşürülerek 10 g mısır özü yağı ilavesi ile yöntemde belirtilen şekilde analiz edilir. Örnek soğurmasının 0.2 altında olması halinde yağ hiperisin miktarı bakımından uygun değildir.

SAKLAMA

Işıktan korunarak 25 ˚C'yi geçmeyen sıcaklıkta saklanır.

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE İLAÇ VE TIBBİ CİHAZ KURUMU

MİLLİ MONOGRAF

Türk Farmakope Dergisi 2019, 4(4): 19-21
© Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu 2019

AYNISEFA ÇİÇEĞİ YAĞLI MASERATI

Kevser SALİHLER*, Nihal ZORLU, Ayşe Sibel LAÇİN, Murat KARTAL
Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Fitoterapi Eğitim, Araştırma ve Uygulama Merkezi, Bican Bağcıoğlu Yokuşu, Adnan Menderes Bulvarı, 34093, Fatih-İstanbul.
elmek*: ksalihler@bezmialem.edu.tr

Geliş tarihi: 17.10.2019 / Kabul tarihi: 15.11.2019

TFB-01/2019:XXXXX

AYNISEFA ÇİÇEĞİ YAĞLI MASERATI

POT MARIGOLD FLOWER OILY MACERATE

Calendulae flos oleum maceratum

TANIM

Calendula officinalis L.' nin çiçeklerinin farmasötik kalitede zeytinyağı ile en az 30 gün süreyle maserasyonu yoluyla elde edilen yağlı maserattır. Drog zeytinyağı oranı 1:10'dur.

İçerik: β-karoten üzerinden hesaplanan toplam karotenoitlerin en az değeri 6 mg/L'dir.

ÖZELLİKLER

Görünüm: sarımsı turuncu veya turuncu renkli yağlı sıvıdır.

Çözünürlük: etanol (%96) ile çözünmez, petrol eteri ile karışır.

TANIMA

İnce tabaka kromatografisi (*2.2.27*).

Test çözeltisi: 10 g aynısefa çiçeği yağlı maseratı ile 10 mL *metanol R* karıştırılır. Ultrasonik banyoda 10 dk. 40°C'de bekletilir. Santrifüjlenerek *metanol R* fazı alınır.

Şahit çözelti: 1.0 mg *kafeik asit R*, 1.0 mg *klorojenik asit R* ve 2.5 mg *rutin R,* 10 mL *metanol R*'de çözülür.

Plak: İ*TK slika jel 60* F_{254} *plak R.*

Hareketli faz: *susuz formik asit R, su R, etil asetat R* (10:10:80 *h/h/h*).

Uygulama: 20 µL test çözeltisi ve 10 µL şahit çözelti, bant halinde.
Sürüklenme: doyurulmuş tankta 10 cm üzerinde bir ilerleme.
Kurutma: 100 – 105 °C'de.

Tespit: hala ılık olan plağa *difenilborik asit aminoetil ester R*'nin *metanol R*'de 10 g/L'lik çözeltisi püskürtülür. Ardında *makrogol 400 R*'nin *metanol R*'deki 50 g/L'lik çözeltisi püskürtülür. Yaklaşık 30 dk. havada kurutulur. Morötesi ışıkta 365 nm'de incelenir.

Sonuçlar: şahit çözelti ile elde edilen kromotogramın alt kısmında sarımsı-kahverengi floresans lekesi (rutin), orta kısmında açık mavimsi floresans lekesi (klorojenik asit) ve üst kısmında açık mavimsi floresans lekesi (kafeik asit) görülür. Test çözeltisi ile elde edilen kromotogramda, şahit çözelti ile elde edilen kromotogramdaki rutine karşı gelen yerde sarımsı-kahverengi floresans lekesi görülür. Altında ve hemen üstünde sarımsı-yeşil floresans lekesi ve şahit çözelti ile elde edilen kromotogramdaki klorojenik asite karşı gelen yerde görülen açık mavimsi floresans lekesi, yukarısında sarımsı-yeşil floresans lekesi ve şahit çözelti ile elde edilen kromotogramdaki kafeik asit lekesinin hemen altında açık mavimsi bir leke görülür. Test çözeltisi ile elde edilen kromotogramda başka lekeler de bulunabilir.

TESTLER

Bağıl yoğunluk (*2.2.5*): 0.913 ile 0.920 arası.
Asit değeri (*2.5.1*): 5.0 g'ında tespit edildiğinde en fazla 2.0'dır.
Peroksit değeri (*2.5.5*): en fazla 5.
Kırılım imleci (*2.2.6*): 1.474.
Sabunlaşma değeri (*2.5.6*): 180.0 ile 200.0 mg KOH/g arası.
Sabunlaşmayan madde (*2.5.7*): %1.4.
Toplam karotenoit miktarı. Absorpsiyon spektrofotometresi, morötesi ve görünür bölge (*2.2.25*).

Kalibrasyon: Standart bileşik olarak *β-karoten R* kullanılır. 1000 mg/L derişimde stok çözelti hazırlanır. Çözücü olarak *kloroform R* ve zeytinyağı (1:10) kullanılır. Zeytinyağı ile 0.5-50 mg/L derişim aralığında seyreltmeler yapılır. 100 mL hacimli balonjoje içerisine 5 g farklı derişimlerde hazırlanmış yağlar tartılır. Üzerine 30 mL *hekzan R, aseton R, etanol R ve toluen R* (10:7:6:7) karışımı ilave edilir. 10 dk. bekletildikten sonra %40'lık metanollü potasyum hidroksit çözeltisinden 2 mL ilave edilip 1 dk. kuvvetlice çalkalanır. Karanlıkta 1 sa bekletilir. Ardından 30 mL *hekzan R* eklenir. Çözeltinin hacmi %10'luk sodyum sülfat çözeltisi ile 100 mL'ye tamamlanır. 1 dk. kuvvetlice çalkalanıp 2 sa bekletilir. Üst faz alınır, susuz sodyum sülfat ile kurutularak santrifüjlenir. 450 nm'de absorbans ölçümü yapılır. Elde edilen absorbans değerleri ile derişim arasında bir kalibrasyon eğrisi çizilir. Standart grafik denklemi oluşturulur.
Test çözeltisi: 100 mL hacimli balonjoje içerisine 5 g aynısefa çiçeği yağlı maseratı tartılır. Üzerine 30 mL *hekzan R, aseton R, etanol R ve toluen R* (10:7:6:7) karışımı ilave edilir. 10 dk.

bekletildikten sonra %40'lık metanollü potasyum hidroksit çözeltisinden 2 mL ilave edilip 1 dk. kuvvetlice çalkalanır. Karanlıkta 1 sa bekletilir. Ardından 30 mL *hekzan R* eklenir. Çözeltinin hacmi %10'luk sodyum sülfat çözeltisi ile 100 mL'ye tamamlanır. 1 dk. kuvvetlice çalkalanıp 2 sa bekletilir. Üst faz alınır, sodyum sülfat ile kurutularak santrifüjlenir. 450 nm'de absorbans ölçümü yapılır. Kalibrasyon eğrisinin standart grafik denklemi kullanılarak zeytinyağında toplam karotenoit derişimi hesaplanır.

Yağ asitlerinin bileşimi (*2.4.22, Yöntem A*). Bk. *Zeytinyağı, saf (0518)*.

Yağlı maseratın yağ asidi fraksiyonunun bileşimi:

- *zincir uzunluğu C_{16}'dan kısa olan doymuş yağ asitleri*: en fazla %0.1;
- *palmitik asit*: %7.5 ile %20.0 arasında;
- *palmitoleik asit*: en fazla %3.5;
- *stearik asit*: %0.5 ile %5.0 arasında;
- *oleik asit:* %56.0 ile %85.0 arasında;
- *linoleik asit:* %3.5 ile %20 arasında;
- *linolenik asit:* en fazla %1.2;
- *araşidik asit:* en fazla %0.7;
- *aykosenoik asit:* en fazla %0.4;
- *behenik asit:* en fazla %0.2;
- *lingoserik asit:* en fazla %0.2.

Sterol bileşimi *(2.4.23, Yöntem B).*

Yağın sterol fraksiyonunun bileşimi:

- *kolesterol: en fazla %0.5;*
- *kampesterol: en fazla %4.0;*
- Δ7-Stigmasterol: en fazla %0.5;
- Δ5,23-Stigmastadienol, klerosterol, β-sitositerol, sitos*tanol, Δ5-Avenasterol ve Δ5,24-stigmastadienol miktarlarının toplamı: en az %93.0.*

Stigmasterol miktarı kampesterolün miktarından fazla olmamalıdır.

SAKLAMA

Işıktan korunarak 25 ˚C'yi geçmeyen sıcaklıkta saklanır.

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE İLAÇ VE TIBBİ CİHAZ KURUMU

MİLLİ MONOGRAF

Türk Farmakope Dergisi 2019, 4(4): 22-26
© Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu 2019

KUDAMA ÇİÇEĞİ

Mustafa ASLAN*, Hasya Nazlı EKİN
Gazi Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi ABD, Emniyet Mah., Taç Sokağı, 06330, Yenimahalle-Ankara.
elmek*: maslan1969@gmail.com

Geliş tarihi: 30.09.2019 / Kabul tarihi: 31.10.2019

TFB-02/2019:XXXXX

KUDAMA ÇİÇEĞİ

EVERLASTING FLOWER

Helichrysi stoechas flos

TANIM

Helichrysum stoechas subsp. *barrelieri* (Ten.) Nyman'ın kurutulmuş bütün veya toz halindeki çiçek durumlarıdır.

İçerik: klorojenik asit ($C_{16}H_{18}O_9$; b*MA* 354.3) en az %0.15 (kuru drog).

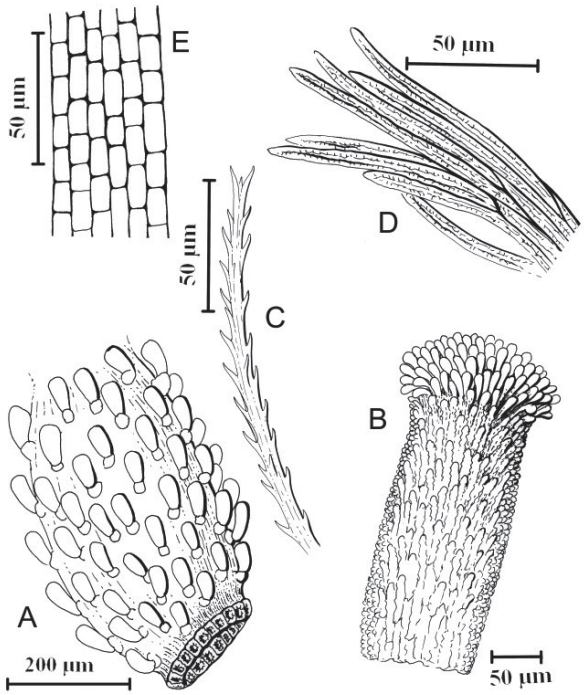
ÖZELLİKLER

Kapitulumlardan elde edilen drog, sarı renkte çiçek kısımları taşıyan, kendine has aromatik kokulu.

TANIMA

A. Kurutulmuş kapitulumlar oval veya küre şeklinde, 4-5 mm çapında, sarı renkte, sık korimbus durumunda.

B. Mikroskobik inceleme (*2.8.23*). Toz sarı renkte. Mikroskopta *Sartur R* kullanılarak incelenir. Toz aşağıdaki belirleyici özellikleri gösterir (Şekil 1). Çiçek zemininde ovaryumun bağlanma noktasında dizilmiş taş hücre çelengi ve ovaryum duvarında bulunan salgı tüyleri [A], papilli stigma [B], papus tüyü [C], brakte merkezinde bulunan taş hücreleri [D], tüpsü çiçeklerde filamentlerin yanlamasına kalınlaşmış duvarlarına ait hücreler [E].



Şekil 1. *Kudama (Helichrysum stoechas* subsp. *barrelieri)* çiçek durumlarından elde edilen bitkisel toz droğun test B'deki teşhisinin gösterilmesi.

C. İnce tabaka kromatografisi (*2.2.27*).

Test çözeltisi (a). 3 g toz edilmiş bitkisel drog (355) (*2.9.12*) üzerine 100 mL *metanol R* ilave edilir. 24 sa. oda sıcaklığında çalkalanarak bekletildikten sonra süzülür ve süzüntü kuruluğa kadar uçurulur. Kuru özüt 10 mg/mL derişimde olacak şekilde metanolde çözülür.

Test çözeltisi (b). 3 g toz edilmiş bitkisel drog (355) (*2.9.12*) üzerine 100 mL kaynar *su R* ilave edilir. 3 sa. su banyosunda bekletildikten sonra süzülür ve süzüntü kuruluğa kadar uçurulur. Kuru özüt 10 mg/mL derişimde olacak şekilde %25 metanolde çözülür.

Şahit çözelti. 1 mg klorojenik asit 10 mL *metanol R*'de çözülür.

Plak: İTK silika jel F_{254} *plak R*.

Hareketli faz: etil asetat R, su R, formik asit R, metanol R (17:3:2:1 *h/h/h/h*).

Uygulama: 10 µL'lik bant halinde.

Sürükleme: 10 cm üzerinde bir ilerleme.

Kurutma: havada.

Tespit: morötesi ışık altında 366 nm'de incelenir.

Sonuçlar: şahit çözelti ve test çözeltisi ile elde edilen kromatogramdaki lekeler aşağıda görüldüğü gibi sıralanmıştır. Bunların yanı sıra test çözeltisi ile elde edilen kromatogramda başka lekeler de bulunabilir. Morötesi ışığı altında mavi leke görülür.

Plağın üstü	
Klorojenik asit	Yeşil leke Mavi leke Sarı leke Kahverengi leke
Şahit çözelti	**Test çözeltisi**

TESTLER

Yabancı madde (*2.8.2*): bitkisel drogda küf, böcek ve diğer hayvan artıkları bulunmaz, diğer yabancı maddeler en fazla %2. Yabancı organlar (drog elde edilen bitkiden gelen fakat drog olarak tanımlanmayan kısım) en fazla %5.

Kurutmada kayıp (*2.2.32*). 0.5 g toz edilmiş bitkisel drog (355) (*2.9.12*), 100-105°C'lik etüvde 3 sa. kurutularak tayin edildiğinde en fazla %10.0.

Toplam kül (*2.4.16*): en fazla %10.0.

TAYİN

Sıvı kromatografisi (*2.2.29*).

Test çözeltisi (a). 3.000 g toz edilmiş bitkisel drog (355) (*2.9.12*) üzerine 100 mL *metanol R* eklenir. 24 sa. oda sıcaklığında çalkalanarak bekletildikten sonra süzülür ve süzüntü kuruluğa kadar uçurulur. 50 mg kalıntı 10 mL *asetonitril R*:*su R* (1:3 *h/h*) karışımında çözülür.

Test çözeltisi (b). 3.000 g toz edilmiş bitkisel drog (355) *(2.9.12*) üzerine 100 mL kaynar *su R* eklenir. 3 sa. su banyosunda bekletildikten sonra süzülür ve süzüntü kuruluğa kadar uçurulur. 50 mg kalıntı 10 mL *asetonitril R*:*su R* (1:3 *h/h*) karışımında çözülür.

Şahit çözelti (a). 1.0 mg *klorojenik asit CRS, asetonitril R*:*su R* (1:3 *h/h*) karışımı ile çözülür ve balonjojede 10 mL'ye tamamlanır. Hazırlanan 100 ppm stok çözeltiden sırası ile 50, 20, 10, 5 ve 1 ppm standart çözeltileri hazırlanır.

Şahit çözelti (b). 1.0 mg *klorojenik asit CRS* ve 1.0 mg *kafeik asit CRS*, *asetonitril R*:*su R* (1:3 *h/h*) karışımı ile çözülür ve balonjoje'de 10 mL'ye tamamlanır.

Kolon:

- *boyut*: ℓ= 250 m, Ø= 4.6 mm;
- *sabit faz*: *kromatografik oktadesilsilil silika jel R* (5 µm);
- *sıcaklık: 30* °C.

Hareketli faz: *asetonitril R:su R* (4:1 *h/h*) *karışımı* (A) ve %0.1 *formik asit R* çözeltisi (B).

Zaman (dk.)	Hareketli faz A (*%h/h*)	Hareketli faz B (*%h/h*)	Akış hızı mL/dk.
0-10	5→18	95→82	0.8
10-17	18	82	0.6
17-20	18→28	82→72	0.8
20-25	28→42	72→58	0.8
25-30	42→55	58→45	0.8
30-35	55→100	45→0	0.8
35-38	100	0	0.8

Tespit: spektrofotometrede 320 nm'de.

Uygulama: 20 µL.

Piklerin tanımlanması: *klorojenik asit CRS* ve şahit çözelti ile elde edilen kromatogramlar kullanılır.

Analiz süresi: 40 dk. 2 dk. içinde başlangıç koşullarına geri dönülür.

Sistem uygunluğu: şahit çözelti (b):

-ayırım gücü: klorojenik asit CRS (t_R 16.9) ve *kafeik asit CRS* (t_R 19.4) pikleri arasında en az 1.5.

Elüsyon sırası: klorojenik asit, kafeik asit.

Şahit çözeltilerdeki klorojenik asit sinyaline ait alıkonma zamanları (t_R), drogtan hazırlanan sulu ve metanollü özütlerin içindeki klorojenik asite ait sinyallerin alıkonma zamanı ile karşılaştırılır ve özüt içindeki klorojenik asit miktarı tespit edilir.

Standart çözelti karışımı ile *y=mx+n* denklemi elde edilir (r^2 = 0.9999). Aşağıdaki denklem kullanılarak drogda bulunan klorojenik asit bulunur.

Aşağıdaki formül kullanılarak drogda bulunan klorojenik asit miktarı (%) hesaplanır:

$$\%\ Klorojenik\ asit = \frac{\text{e.}\,(a-n)}{50.\,b.\,m}$$

a: klorojenik asitin pik alanı;
b: test çözeltisi hazırlamada kullanılan bitkisel droğun gram olarak ağırlığı;
e: test çözeltisinden elde edilen özütün gram olarak ağırlığı;
m: kalibrasyon grafiğinin eğimi;
n: grafiğin y eksenini kesim noktası.

TEŞEKKÜR

Mikroskobik inceleme kısmında yaptığı çizimler için Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Botanik ABD'ndan, Dr. Öğr. Üyesi Gülnur EKŞİ BONA'ya sonsuz teşekkürlerimizi sunarız.

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE İLAÇ VE TIBBİ CİHAZ KURUMU

DERLEME MAKALESİ

Türk Farmakope Dergisi 2019, 4(4): 27-37
© Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu 2019

BİYOSİDAL ÜRÜNLER VE UYGUNLUK KONTROLLERİ

Aslı ŞAHİNER[1]*, Evren ALĞIN YAPAR[2]

1. Ege Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Temel ve Endüstriyel Mikrobiyoloji ABD, Bornova-İzmir.
   elmek*: aslisahiner@gmail.com
2. T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Analiz ve Kontrol Laboratuvarları Dairesi Başkanlığı, 06430, Sıhhiye-Ankara.

Geliş tarihi: 03.11.2019 / Kabul tarihi: 18.11.2019

ÖZET

Biyosidal ürünler, zararlı mikroorganizmaların, bitkilerin ve hayvanların etkilerini sınırlandırmak, yok etmek veya kontrol etmek için kullanılan ve bir veya daha fazla aktif maddeden oluşan ürünlerdir. Biyosidal ürünler dezenfektanlar ve genel biyosidal ürünler, koruyucular, haşere kontrol ürünleri ve diğer biyosidal ürünler olmak üzere dört ana gruba ayrılır. Ülkemizde biyosidal ürünlerin piyasaya sunulmadan önce insan, hayvan ve çevre sağlığı ile ilgili risklerinin değerlendirilerek üretimi, ruhsatlandırılması, satışı, sınıflandırılması, ambalajlanması, etiketlenmesi ve denetimi ile ilgili usul ve esaslar yasal olarak düzenlenmiştir. Bu derlemede, biyosidal ürünler ve değerlendirilmeleri yasal gereklilikler çerçevesinde ele alınmıştır.

Anahtar kelimeler: Biyosidal ürünler, Uygunluk testleri, Stabilite, Etkinlik/Etkililik, İritasyon testi.

BIOCIDAL PRODUCTS AND CONFORMITY ASSESSMENTS

ABSTRACT

Biocidal products are products of one or more active substances that are used to limit, destroy or control the effects of harmful microorganisms, plants and animals. Biocidal products are divided into four main groups: disinfectants and general biocidal products, preservatives, pest control products and other biocidal products. Before the introduction of biocidal products in our country, the procedures and principles regarding the production, licensing, sale, classification, packaging, labeling and inspection of human, animal and environmental health risks are evaluated and regulated legally. In this review, biocidal products and their evaluations are discussed within the framework of legal requirements.

Keywords: Biocidal products, Conformity tests, Stability, Efficacy/Activity, Irritation test.

GİRİŞ

Biyosidal ürün, ülkemiz ve Avrupa Birliği mevzuatında insan, hayvan ve çevre sağlığı için zararlı organizmaların etkilerini ortadan kaldırmak, kontrol etmek veya önlemek için kullanılan bir ürün veya madde olarak tanımlanmaktadır [1,2]. Biyosidal ürünlerin en önemli grubunu oluşturan dezenfektanların kullanım amacı, medikal ve veterinerlik alanlarında, evsel ve endüstriyel ortamlardaki mikrobiyal büyümenin önlenmesi ve kontrolünde temel bir koruma sağlamaktır [3]. Biyosidal ürünler, sağlık alanında tıbbi cihaz ve ekipmanların sterilizasyonu ve dezenfeksiyonunda, yüzeylerin, suyun dezenfeksiyonunda, cilt ve yara antisepsisi için büyük ölçüde kullanılır [4]. 20. yüzyılda, kuaterner amonyum bileşikleri, biguanitler, aldehitler, peroksijenler ve fenolikler gibi biyositlerin gelişimi ile birlikte dezenfeksiyon, sterilizasyon ve koruma için kullanılan aktif bileşiklerin sayısında büyük bir artış olmuştur [5].

Biyosidaller, gıda endüstrisinin dezenfeksiyon programında patojen ve saprofit mikroorganizmaların kontrolünde temel rol oynar [6]. Biyosidal ürünler ayrıca, son yıllarda üretilen fonksiyonel gıda ambalajlarında kullanılan nanomalzemelerin de antimikrobiyal bileşenini oluşturur [7]. Koruyucular biyosidallerin önemli bir grubudur ve endüstriyel ürünler, kozmetik ürünler, metal ve ahşap malzemeler ile tekstil ürünlerini mikrobiyolojik bozulmalardan korumak için kullanılır. İzotiyazolinon bileşikleri, çeşitli endüstriyel uygulamalarda mikrobiyal büyümenin kontrolü için yaygın olarak kullanılmaktadır. 5-kloro-2-metil-4-izotiyazolin-3-on (CMIT), 2 -metil-4-izotiyazolin-3-on (MIT), 1,2-Benzisotiyazolin-3-on (BIT) ve 4,5-dikloro-2-n-oktil-4-izotiyazolin-3-on (DCOIT) koruyucu aktif madde olarak en yaygın kullanılanlardır [8].
Biyosidallerin sık kullanılan diğer ana grubunu oluşturan insektisit ve kemirgen öldürücülerin etkin ve doğru kullanımı, insan ve çevre sağlığının korunmasında önem arz etmektedir. Permetrin, tetrametrin ve sipermetrin yaygın olarak kullanılan böcek ilacı aktif maddesidir [9]. Biyosidal ürünlerin yanlış kullanımı, direnç gelişimi ve toksisite gibi bazı problemleri beraberinde getirir. Yaygın olarak kullanılan biyositlerin düşük derişimde kullanımı, mikrobiyal direncin olası gelişimi ile ilgili bazı endişelere yol açmıştır. Laboratuvar çalışmaları, bakterilerin biyosidallere karşı dirençli olabileceğini ve dirençli bakterilerin diğer biyosidallere ve antibiyotiklere çapraz direnç geliştirebileceğini göstermiştir [10]. Biyosidal ürünlerin yüksek derişimde kullanımı ise sadece insanlar için değil aynı zamanda çevre için de toksik etkilere sahiptir. Bu nedenle, biyosidal ürünlerin çevresel risk değerlendirmesi için yasal bir kılavuz hazırlanmaktadır [11]. Bazı biyosidallerin dermatit, mesleksel astım ve tahrişe bağlı toksisitesi bildirilmiştir [12-14].

Bu derlemede biyosidal ürünler, ürün tipleri ve uygunluk testleri yasal gereklilikler kapsamında ele alınmaktadır.

BİYOSİDAL ÜRÜNLER İÇİN GENEL KURALLAR VE SINIFLANDIRMA

Biyosidal ürünlere ilişkin yasal düzenlemelerin genel amacı biyosidal ürünlerin üretimi ve kullanımına ilişkin kuralları belirlemek, ayrıca insan sağlığı, hayvan sağlığı ve çevre için olası riskleri dikkate alarak yüksek düzeyde koruma sağlamaktır [1,2]. Temel kural kimyasal bir aktif bileşen içeren biyosidal ürünlerin piyasaya sürülmeden önce ruhsatlandırılması gerekliliğidir. Biyosidal ürünler bir veya daha fazla aktif madde içerebilir ve içerdikleri aktif bileşenler ürüne istenen biyosidal özellikleri kazandırır. Biyosidal üründe bulunacak aktif madde onaylanmadan önce insan sağlığı ve çevre üzerindeki etkileri değerlendirilir. Biyosidal ürünlerin yasal çerçevesini belirlemek üzere, Avrupa Birliği tarafından biyosidal ürünlerde kullanılması onaylanmış bir aktif madde listesi oluşturulmuştur. Ülkemizdeki biyosidal ürünlerde de bu listedeki aktif maddelerin kullanımına izin verilmektedir.

Bir biyosidal ürünün ruhsatlandırılması için aşağıdaki şartların yerine getirilmesi gerekir:

- Aktif maddeler, ilgili ürün tipi için onaylanmış olmalıdır.
- Hedef organizmalar üzerinde yeterince etkili olmalıdır.
- Biyosidal ürün, hedef organizmalarda kabul edilemez bir direnç veya çapraz direnç oluşturmamalıdır. Omurgalılar üzerinde ölçüsüz ağrı ve acı gibi etkiler göstermemelidir.
- Biyosidal ürün veya artıkları, yiyecek ve yem üzerinde doğrudan veya dolaylı olarak olumsuz bir etkiye sahip olmamalıdır.
- Biyosidal ürün veya artıkları çevre, yeraltı suyu ve içme suyu, hava ve toprak üzerinde olumsuz bir etkiye sahip olmamalıdır.
- Hedef dışı organizmalar üzerinde istenmeyen etkileri olmamalıdır.
- Biyoçeşitlilik ve ekosistem üzerinde istenmeyen etkileri olmamalıdır.
- Biyosidal üründeki aktif ve aktif olmayan maddelerin gerekli görüldüğü durumlarda, toksikolojik ve ekotoksikolojik safsızlıkları belirlenmelidir.
- Kullanım amacı doğrultusunda kimyasal ve fiziksel özellikleri uygun olmalıdır.

Biyosidal ürünün kullanımı sonucunda sağlığa ve çevreye maruz kalma ve risk açısından uygun bir değerlendirme yapmak için farklı biyosidal ürün çeşitleri belirlenmiştir. Biyosidaller dört ana kategoride ve yirmi üç spesifik ürün tipinde sınıflandırılmıştır [1,2].

1) Dezenfektanlar

Ürün Tipi 1 - İnsan hijyeni: Bu gruptaki ürünler insan hijyeninde kullanılmaktadır. Bu ürünlerin temel amacı insan derisini dezenfekte etmektir.

Ürün Tipi 2 - Dezenfektanlar ve alg öldürücüler: Kişisel alanlarda ve genel kullanım alanlarında kullanılan dezenfektanlardır. Bu ürünler, yiyeceklerle doğrudan temas etmeyen yüzeylerin ve ekipmanların dezenfeksiyonu için kullanılır. Kullanım alanları arasında klima sistemleri, yüzme havuzları, akvaryumlar ile özel, ortak ve endüstriyel alanlar bulunmaktadır. Ayrıca havanın dezenfekte edilmesinde, insan veya hayvan tüketimi için kullanılmayan suyun, atık suyun, hastane atıklarının ve toprağın dezenfeksiyonunda kullanılır.

Ürün Tipi 3 - Veteriner hijyeni dezenfektanları: Veteriner hijyeninde kullanılan antiseptikler ve dezenfektanlardır. Hayvan barınaklarının, nakliye ekipmanlarının ve yüzeylerin dezenfekte edilmesinde kullanılır.

Ürün Tipi 4 - Yiyecek ve yem alanı dezenfektanları: Yiyecek veya yem tüketimiyle ilgili üretim, depolama, nakliye ekipmanları, yüzeyler veya boruların dezenfeksiyonu için kullanılır.

Ürün Tipi 5 - İçme suyu dezenfektanları: İnsanlar ve hayvanların tüketimine sunulan içme sularının dezenfeksiyonu için kullanılır.

2) Koruyucular

Ürün Tipi 6 - Kutu içi koruyucuları: Gıda ya da yem malzemelerinden farklı olarak üretilmiş kutu içindeki ürünlerin mikrobiyal bozulmasını önlemek ve raf ömrü boyunca korunmasını sağlamak için kullanılır.

Ürün Tipi 7 - Film koruyucuları: Bu ürünler, mikrobik bozulmanın kontrolünü sağlayarak, boya, plastik, duvar yapıştırıcıları, kağıt gibi malzemeler ile bu malzemelerin filmleri ve kaplamalarının yüzey özelliklerinin korunması amacıyla kullanılan ürünlerdir.

Ürün Tipi 8 - Ahşap koruyucuları: Ahşap ve ahşap ürünlerinin, böcekler de dahil olmak üzere ahşap tahrip edici veya ahşap şekil bozucu organizmaların kontrolünü sağlayarak korunması için kullanılır.

Ürün Tipi 9 - Elyaf, deri, kauçuk ve polimer koruyucuları: Bu koruyucu maddeler, tekstil, deri, kauçuk, kağıt, elyaf ve diğer polimer maddelerde mikrobik bozulmanın kontrolünü sağlamak için kullanılan ürünlerdir.

Ürün Tipi 10 - Yapı malzemesi koruyucuları: Duvar, kompozit malzemelerin ve ahşap dışındaki yapı malzemelerinin bakteri, mantar ve alglerden kaynaklanan bozulmalardan korunmasında kullanılır.

Ürün Tipi 11 - Sıvı soğutma ve işleme sistemleri için koruyucular: Bu gruptaki ürünler, su ve diğer sıvıların soğutulmasında kullanılan sistemlerin ve arıtma sistemlerinin mikroorganizmalardan korunması için kullanılır.

Ürün Tipi 12 - Biyofilm önleyiciler: Endüstri alanlarında kullanılan ekipmanlar, malzemeler ve yapılardaki biyofilm oluşumunun kontrolü veya engellenmesi için kullanılır.

Ürün Tipi 13 - Metal işleme sıvısı koruyucuları: Metal, cam veya diğer malzemelerin işlenmesi için kullanılan sıvılarda mikrobiyal bozulmayı kontrol eden ürünlerdir.

3) Haşere Kontrolü

Ürün Tipi 14 - Rodentisitler: Kemirgenlerin kontrol edilmesi için kullanılır.

Ürün Tipi 15 - Avisisitler: Kuşların kontrolü için kullanılır.

Ürün Tipi 16 - Mollusisit: Bu ürünler yumuşakçaların, kurtların ve diğer omurgasızların kontrolünde kullanılırlar.

Ürün Tipi 17 - Pisisitler: Balıkların kontrolünde kullanılır.

Ürün Tipi 18 - İnsektisitler: Böcekler, kabuklular ve örümcekler gibi eklem bacaklıların kontrolünde kullanılır.

Ürün Tipi 19 - Kovucular ve cezbediciler: Zararlı organizmaları çekerek veya iterek kontrol etmek için kullanılır, doğrudan cilt üzerinde veya dolaylı olarak insan veya hayvan ortamlarında kullanılır.

4) Diğer Biyosidal Ürünler

Ürün Tipi 20 - Gıda ya da yem stokları koruyucuları: Zararlı organizmaların kontrolü ile gıda ya da yem stoklarının korunmasında kullanılan ürünlerdir.

Ürün Tipi 21 - Bozunmayı önleyici ürünler: Gemilerde, su ürünleri ekipmanlarında veya suda kullanılan diğer yapılarda kirlenme mikropları, bitki veya hayvan türlerinin büyümesini kontrol etmek için kullanılır.

Ürün Tipi 22 - Mumyalama ve tahnitçilik sıvıları: İnsan veya hayvan cesetlerinin ve parçalarının dezenfeksiyonunda ve korunmasında kullanılır.

Ürün Tipi 23 - Diğer omurgalı hayvanların kontrolü: Diğer ürün tipleri tarafından kapsanmayan omurgalı hayvanların kontrolünde kullanılır.

BİYOSİDAL ÜRÜNLERİN UYGUNLUK TESTLERİ

Biyosidal ürünlerin uygunluk kontrolleri, ürünün tipine bağlı olarak değişiklik göstermekle birlikte analizler genelde fiziksel testler, kimyasal analiz, biyolojik ya da mikrobiyolojik etkinlik denemeleri, kısa ve uzun süreli stabilite ve ambalajı açılmış ürün stabilite testini kapsamaktadır. Ürün Tipi 1 - İnsan hijyeni için kullanılan ürünler ve Ürün Tipi 19 - Doğrudan vücuda sürülen kovucu ürünler için iritasyon testi de talep edilir. Aşağıda biyosidal ürünlerde kullanılan aktif maddelerin fizikokimyasal özelliklerinin değerlendirilmesi ile biyosidal ürünlerin stabilite, etkinlik ve iritasyon yönünden değerlendirilmesine ilişkin parametreler ve yöntemlere yer verilmiştir.

Aktif Maddenin Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri

Biyosidal üründeki aktif maddelerin fizikokimyasal özellikleri değerlendirilirken, geçerlilik aralığında çalışması şartıyla uygun yöntem seçilmeli ve deneysel sonuçlara öncelik verilmelidir. Fizikokimyasal özelliklere ilişkin veriler güvenilir olmalıdır [15].

Fiziksel parametreler

Görünüş: Ürünün fiziksel durumu, rengi, kokusu 20 °C ortam sıcaklığı ve 101.3 kPa atmosfer basıncında belirtilmelidir. Fiziksel hal katı, sıvı veya gaz olabilir [15].

Erime / donma noktası: Erime noktası 360 °C'ye kadar ölçülmelidir. Genel olarak, sıvı maddelerin donma noktasının - 20 ° C'nin üzerinde olup olmadığı tespit edilmelidir. Test yöntemi olarak European Commission - EC A.1 yöntemi (erime / donma sıcaklığı) kullanılmalıdır. Diferansiyel taramalı kalorimetri (Differential Scanning Calorimetry - DSC) veya diferansiyel termal analizi (Differential Thermal Analysis - DTA) kullanılması önerilir [16].

Asitlik alkalinite: Sıvı ürünlerde pH ölçümü CIPAC MT 75.3 yöntemi kullanılarak doğrudan üründen belirlenmelidir [17]. Katı ürünlerde ise ürünün %1'lik sulu çözeltisinden pH'ı belirlenmelidir. Maddelerin asidik (pH <4) veya alkali (pH> 10) olduğu durumlarda, asitlik / alkalilik CIPAC MT 191'e göre test edilmelidir [18].

Kaynama noktası: Kaynama noktası, European Commission - EC A.2'ye (kaynama sıcaklığı) göre 360 ° C'ye kadar ölçülmelidir [19]. Kaynama noktası, ayrışma meydana gelmediği sürece 101.3 kPa atmosfer basıncında ölçülmelidir. Kaynama noktası belirlenemiyorsa, süblimleşme sıcaklığı kullanılabilir.

Yoğunluk: Sıvılar ve katıların yoğunluğu, OECD Test Talimatı 109'a (sıvıların ve katıların yoğunluğu) göre test edilir [20]. Gazların bağıl yoğunluğu moleküler ağırlıklarından ve ideal gaz yasasından hesaplanabilir. Polimer yoğunluğu yüzdürme yöntemleri ile belirlenmelidir. Ürün tipine bağlı olarak ek fiziksel testler yapılabilir.

Kimyasal parametreler

Aktif maddelerin ve gerektiğinde kalıntıların belirlenmesinde onaylanmış analitik yöntemler kullanılmalıdır. Yöntemler analitleri tam olarak tanımlayabilmeli ve bunları nicel olarak belirleyebilmelidir. Bu nedenle, yöntemler laboratuvarlar tarafından geçerli kılınmalıdır. yöntem validasyon parametreleri, geri kazanım, tekrarlanabilirlik, seçicilik / özgüllük, tespit sınırı ve tayin sınırını içermelidir [21]. Mümkünse en az tehlikeli kimyasallar, yaygın olarak bulunan teknikler ve ekipmanlar kullanılmalıdır.

Aktif madde analizi, maddenin kimyasal özelliklerine göre titrimetrik, spektroskopik veya kromatografik yöntemler kullanılarak gerçekleştirilir. Yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (High Performance Liquid Chromatography - HPLC), gaz kromatografisi (Gas Chromatography - GC), gaz kromatografisi - kütle spektrometresi (Gas Chromatography - Mass Spectrometry - GC/MS), indüktif olarak eşleştirilmiş plazma (Inductively Coupled Plasma - ICP) ve atomik absorpsiyon spektroskopisi (Atomic Absorption Spectroscopy - AAS) en sık kullanılan analitik sistemlerdir. Analizlerde, aktif madde içeriğinin üretici beyanına uygun olup olmadığı değerlendirilir. Aktif madde içeriğinin her partide ve analitik hataların bir sonucu olarak değişeceği kabul edilir. Bu değişikliklerin belirli bir sınır içinde olması gerekir. Aktif maddelere uygulanan tolerans sınırları aşağıdaki tabloda verilmiştir [15].

Tablo 1. Aktif madde içeriğinin tolerans sınırları.

Bildirilen nominal aktif [g/kg veya g/L] içeriği	**Tolerans sınırı**
25'e kadar	Homojen formülasyonlar için ±%15 Homojen olmayan formülasyonlar için ±%25
25'ten 100'e kadar	±%10
100'den 250'ye kadar	±%6
250'den 500'e kadar	±%5
500'ün üstünde	±%2.5

Stabilite (Kararlılık) Testleri

Biyosidal ürünün depolama ve raf ömrü boyunca kararlı olduğunu kanıtlamak için yapılan testlerdir.

Kısa süreli stabilite testi

Stabilite testleri CIPAC MT 46.3 yöntemine göre yapılır [22]. Biyosidal ürünün iki yıllık bir raf ömrü boyunca stabil olacağına dair bir gösterge vermek için hızlandırılmış stabilite sonuçları kullanılmaktadır. Bununla birlikte, biyosidal ürün ortam sıcaklığı koşullarında da test edilmelidir. Hızlandırılmış stabilite verileri ayrıca, optimum sıcaklıklardan daha yüksek bir sıcaklığa maruz kaldığında biyosidal ürünün stabilitesinin bir göstergesidir. Biyosidal ürünün yüksek sıcaklıklarda saklanmaması gerekiyorsa, etikette bir uyarı ifadesi bulunmalıdır.

Eğer aktif madde yüksek sıcaklığa duyarlı ise, hızlandırılmış stabilite testi daha düşük sıcaklıklarda daha uzun sürelerde gerçekleştirilir [23].

Uzun süreli stabilite testi

Ürünün raf ömrü boyunca stabil kalıp kalmayacağını belirlemek için ürün, 24 ay boyunca, 25 °C'de uzun süreli stabilite testine tabi tutulur. İnsan hijyeni için kullanılan ürünler ise 25 °C'de ve %60 nem koşullarında bekletilir. Raf ömrü daha kısa olan ürünler için bu süre 12 ay ya da 6 ay ile sınırlandırılabilir. Uzun süreli stabilite süresince, 3 aylık periyotlarda kimyasal ve fiziksel analizler yapılarak veriler değerlendirilir.

Etkinlik/Etkililik Testleri

Biyosidal ürünün veya aktif maddenin iddia edilen etkinliğini belirlemek için, biyolojik / mikrobiyolojik aktivitesinin uygun yöntemler kullanılarak değerlendirilmesi gerekir.

Etkinlik, bir biyosidal ürünün, ürün etiketinde önerilen talimatlara göre kullanıldığında iddia edilen etkinliği/etkililiği gerçekleştirme kabiliyeti olarak tanımlanmaktadır. Ürünün kullanım

koşulları altında (derişim, süre, uygulama yöntemi vb.) organizmalara karşı yeterince etkili olduğunu göstermek için uygun yöntemler kullanılarak çalışmalar yapılmalıdır.
Ürünün etkinliğini belirlemek için farklı çalışma türleri vardır [24]:

Tarama testleri: Tarama testleri genellikle pratik / saha koşulları ile ilgili değildir ve sadece aktif maddeyle yapılır. Bu nedenle, bu tür testler ürün geliştirme sırasında kullanılır.

Laboratuvar çalışmaları: Etkinliği belirlemek için laboratuvarda standart kriterlere göre yapılan çalışmalardır.

Laboratuvarda simülasyon testleri: Etkinliği göstermek için simülasyon/benzetim testleri daha uygundur. Ürünün kullanılacağı alanın koşulları denemede simüle/taklit edilir. Örneğin, sert yüzeylerin dezenfeksiyonunda kullanılan bir ürün için, ilgili standartlara göre yüzey testi yapılır.

Saha testleri: Saha testleri, biyosidal ürünün etkinliğinin kullanım koşullarındaki durumunu görmek için iyi bir göstergedir. Bu yöntemde, biyosidal ürünle muamele edilmiş numunelerin veya alanların sonuçları, muamele edilmemiş kontrol numuneleri veya alanların sonuçları ile karşılaştırılır.

Etkinlik testleri, CEN, ISO, OECD, ASTM standart protokollerine göre yapılmalıdır. Standart yöntem mevcut değilse, onaylanmış laboratuvar içi yöntemler kullanılabilir. Dezenfektan grubu ürünler, CEN standartlarının faz 1 ve faz 2 - adım 1 süspansiyon yöntemlerine göre test edildiğinde (TS EN 13727, TS EN 1276, TS EN 1656, TS EN 13624, TS EN 1650, TS EN 1657, TS 6776 EN 13704) ilgili standardın hedef organizmaları üzerinde en azından “sidal” etkiye sahip olmalıdır. Dezenfektanın kullanım alanı (medikal, veterinerlik, gıda vb.) göz önüne alınarak uygun bir yöntem seçilmelidir [25-28].

Koruyucu grubu için, biyosidal aktivite çoğunlukla, ilgili ürün matrisinde, bazı hedef organizmalar üzerindeki zorlama testlerinde gösterilen statik bir aktivitedir. Bir sidal etki talep edildiğinde, uygulama yapılmış numunelerdeki mikrobiyal azalmanın, uygulama yapılmamış kontrol numunelerinden önemli ölçüde daha büyük olduğunu göstermek yeterlidir.

Haşere kontrol ürünlerinde, hedef organizma için biyolojik aktivite uygun standart yöntemler kullanılarak gerçekleştirilir (örneğin, farelerin kontrolü veya sivrisinek kontrolü).

İritasyon Testi

İnsan hijyeni için kullanılan dezenfektanlar ve cilt ile temas eden böcek öldürücülerin ciltte tahrişe neden olup olmadığı test edilmelidir. Biyosidal ürünün cilt tahriş potansiyelini incelemek için *in vitro* ve *in vivo* analizler kullanılır [29].

Yeniden Yapılandırılmış İnsan Epidermis Modeli Testi olarak bilinen EC B.46 yöntemi ve OECD 439 Test Yöntemi, *in vitro* iritasyon denemelerinde kullanılan yöntemlerdir [30-31].

Ürünlerin iritasyon potansiyelini belirlemek için hayvan denemeleri son seçenek olarak kullanılmalıdır. Biyosidal ürünün cilt tahriş potansiyelini incelemek için *in vitro* testin yürütülmesinde bazı sınırlamalar varsa, *in vivo* testler kullanılabilir (EC B.4 Akut Toksisite: Dermal Tahriş / Korozyon, OECD 404: Akut Dermal Tahriş / Korozyon test yöntemleri) [32-33].

SONUÇ

Sonuç olarak, biyosidal ürünler başta medikal alan olmak üzere, veterinerlik alanı, ev ve endüstriyel ortamlar ile gıda üretim alanlarındaki zararlı organizmaların önlenmesi ve kontrolünde temel bir koruma sağlamaktadır [3]. Biyosidal ürünlerin eğitimli kişiler tarafından uygulanması çok büyük önem arz etmektedir. Biyosidal ürünlerin yanlış kullanımı, direnç gelişimi ve toksisite gibi bazı problemleri beraberinde getirir. Laboratuvar çalışmaları, bakterilerin biyosidallere karşı dirençli olabileceğini ve dirençli bakterilerin antibiyotiklere de çapraz direnç geliştirebileceğini göstermiştir [10]. Yüksek derişimdeki biyositler genellikle sadece insanlar için değil aynı zamanda çevre için de toksik etkilere sahiptir. Özellikle pestisitlerin bir grubu olan klorlu hidrokarbon yapısındaki insektisitler biyoparçalanabilirliklerinin az olması ve yağda çözünmeleri nedeniyle ekosistemde birikerek tüm canlılar için tehlike oluşturmaktadır [34]. Bu bağlamda, biyosidal ürünlerin insanlar, hayvanlar ve çevre üzerindeki risklerinin en aza indirgenmesi için ilgili yönetmeliğe uygun şekilde üretimi, taşınması, depolanması ve kullanılması gerekmektedir. Ayrıca biyosidal ürünlerin fiziksel testler, kimyasal analiz, biyolojik ya da mikrobiyolojik etkinlik denemeleri, kısa ve uzun süreli stabilite ve ambalajı açılmış ürün stabilite testleri ile kalite kontrol testlerinin yapılması da önem arz etmektedir.

KAYNAKÇA

[1] Commission Regulation (EC) (2012). Regulation (EU) No 528/2012 of the European Parliament and of the Council of 22 May 2012 concerning the making available on the market and use of biocidal products.

[2] Biyosidal Ürünler Yönetmeliği (2009). 31.12.2009 Tarih ve 27449 Sayılı (4. Mükerrer) Resmi Gazete.

[3] Ribeiro M, Simões LC, Simões M. Biocides. Reference Module in Life Sciences, Encyclopedia of Microbiology (Fourth Edition), 2018; 478-490.

[4] Maillard JY. Antimicrobial biocides in the healthcare environment: efficacy, usage, policies, and perceived problems, Ther Clin Risk Manag 2005; 1(4):307-320.

[5] Russell AD. Introduction of biocides into clinical practice and the impact on antibiotic-resistant bacteria, J Appl Microbiol 2002; 92:121–35.

[6] Holah J, Taylor J, Dawson D et al. Biocide use in the food industry and the disinfectant resistance of persistent strains of *Listeria monocytogenes* and *Escherichia coli* J Appl Microbiol 2002; 92:111-120. doi:10.1046/j.1365-2672.92.5s1.18.x

[7] Bradley EL, Castle L, Chaudhry Q. Applications of nanomaterials in food packaging with a consideration of opportunities for developing countries. Trends Food Sci. Technol 2011; 22(11):604-610. doi.org/10.1016/j.tifs.2011.01.002.

[8] Williams TM. The Mechanism of Action of Isothiazolone Biocide. NACE International Conference Paper, 2006.

[9] Fang F, Bernigaud C, Candy K et al. Efficacy assessment of biocides or repellents for the control of *Sarcoptes scabiei* in the environment. Parasit Vectors; 2015; 8:416. doi: 10.1186/s13071-015-1027-7.

[10] Russell AD. Biocide use and antibiotic resistance: the relevance of laboratory findings to clinical and environmental situations. Lancet Infect Dis 2003; 3(12): 794-803. doi. org/10.1016/S1473-3099(03)00833-8.

[11] Coors A, Vollmar P, Heim J et al. Environmental risk assessment of biocidal products: identification of relevant components and reliability of a component-based mixture assessment. Environ Sci Eur 2018; 30(1):3. doi: 10.1186/s12302-017-0130-0.

[12] Vyas A, Pickering CAC, Oldham LA et al. Survey of symptoms, respiratory function, and immunology and their relation to glutaraldehyde and other occupational exposure among endoscopy nursing employee. J Occup Environ Med 2000; 57:752–9.

[13] Rutala WA, Weber DJ. The benefits of surface disinfection. Am J Infect Control 2004; 32:226–31.

[14] Rideout K, Teschke K, Dimich-Ward H et al. Considering risks to healthcare workers from glutaraldehyde alternatives in high-level disinfection. J Hosp Infect 2005; 59:4–11.

[15] ECHA (2018) Guidance on the Biocidal Products Regulation Volume I: Identity of the active substance/physico-chemical properties/analytical methodology – Information Requirements, Evaluation and Assessment. Parts A+B+C.

[16] Commission Regulation (EC) (2008) No 440 laying down test methods pursuant to Regulation (EC) No 1907/2006 of the European Parliament and of the Council on the Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals (REACH) (originally published as Council Regulation (EC) No 440/2008, corrigendum according to Official Journal of the European Union (EN) dated June 3, 2008, L 143/55), Annex, Part A, A.1.: “Melting /Freezing Temperature”, Official Journal of the European Union, L 142, Volume 51.

[17] Collaborative International Pesticide Analytical Council, Ltd. (CIPAC) (1999). Handbook, “MT 75.3 Determination of pH Values,” CIPAC, Hatching Green, Harpenden, Hertfordshire, England.

[18] Collaborative International Pesticide Analytical Council, Ltd. (CIPAC) (2005). Handbook, “MT 191 Acidity or Alkalinity of Formulations” CIPAC, Hatching Green, Harpenden, Hertfordshire, England.

[19] Official Journal of the European Communities L 383 A 1992: 15-21.

[20] OECD (2012) Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 1, Test No. 109: Density of Liquids and Solids.

[21] Levent S, Beskan U, Alğın Yapar E. Farmasötik ürün analizlerinde metot geliştirmeye genel bir bakış. Türk Farmakope Dergisi 2019; 4 (1): 44-61.

[22] Collaborative International Pesticides Analytical Council Ltd. (CIPAC) (2000). Handbook, "MT 46.3 Accelerated storage procedure", (Dobrat & Martin, Eds.) Published by Black Bear Press Ltd.

[23] Collaborative International Pesticides Analytical Council Ltd. (CIPAC) (2000). Handbook, "MT 39.3 Low temperature stability of liquid formulations", (Dobrat & Martin, Eds.) Published by Black Bear Press Ltd.

[24] ECHA (2018) Guidance on the Biocidal Products Regulation Volume II: Efficacy Part A: Information Requirements.

[25] European Committee for Standardization (2010). Chemical disinfectants and antiseptics – Quantitative suspension test for the evaluation of bactericidal activity of chemical disinfectants and antiseptics used in food, industrial, domestic, and institutional areas – Test method and requirements, (phase 2/step 1) European Standard EN 1276.

[26] European Committee for Standardization (2013). Chemical disinfectants and antiseptics – Quantitative suspension test for the evaluation of fungicidal activity of chemical disinfectants and antiseptics used in food, industrial, domestic, and institutional areas – Test method and requirements, (phase 2/step 1) European Standard EN 1650+A1.

[27] European Committee for Standardization (2015). Chemical disinfectants and antiseptics – Quantitative suspension test for the evaluation of bactericidal activity for instruments used in the medical area. Test method and requirements (phase 2/step 1), European Standard EN 13727+A2.

[28] European Committee for Standardization (2013). Chemical disinfectants and antiseptics - Quantitative suspension test for the evaluation of fungicidal activity of chemical disinfectants for instruments used in the medical area - Test method and requirements (phase 2, step 1), European Standard EN 13624.

[29] ECHA (2018) Guidance on the Biocidal Products Regulation Volume III: Human health Part A: Information Requirements Version 1.2 May 2018.

[30] EC Testing Method B.46 (2009). In vitro skin irritation: reconstructed human epidermis model test. Council Regulation (EC) No 761.

[31] OECD (2013). Guidelines for the Testing of Chemicals. Test No. 439: In vitro skin irritation – Reconstructed human epidermis test method.

[32] OECD (2002). Guidelines for the Testing of Chemicals. Test No. 404: Acute dermal irritation/corrosion.

[33] EC Testing Method B.4 (2008). Acute toxicity: dermal irritation/corrosion. Council Regulation (EC) No 440 – Part B.

[34] Ateş İ, Ada AO, Can Eke B. Bitkisel ürünlerdeki pestisit kalıntılarının toksikolojik önemi. Türk Farmakope Dergisi 2017, 2 (2): 10-18.

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE İLAÇ VE TIBBİ CİHAZ KURUMU

DERLEME MAKALESİ

Türk Farmakope Dergisi 2019, 4(4): 38-54
© Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu 2019

GENEL ANESTEZİ VE ANESTEZİKLERİN MOLEKÜLER ETKİ MEKANİZMASI

Büşra DİNCER[1]*, Elif ÇADIRCI[2]

1. Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji ABD, Yalnızbağ Yerleşkesi, 24100, Merkez-Erzincan.
   elmek*: bbasoglu@erzincan.edu.tr
   Bu çalışma birinci yazarın "Santral 5-HT_7 reseptörlerinin ketaminin anestezik etki mekanizması üzerindeki rolünün farelerde incelenmesi" isimli doktora tezinden üretilmiştir.
2. Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Farmakoloji ABD, Yakutiye, 25240, Merkez-Erzurum.

Geliş tarihi: 21.10.2019 / Kabul tarihi: 18.11.2019

ÖZET

Anestezinin keşfi modern tıbbın en önemli gelişmelerinden biridir ve bu keşif tarihsel süreç içinde birçok yeni anestezik ajanın tıbbi olarak kullanıma girmesini beraberinde getirmiştir. Anestezinin bu kadar yaygın kullanımına rağmen genel anestezinin etki mekanizmasının açıklanması günümüzde tam olarak cevaplanamamış bir soru olarak kalmaktadır. Bundan dolayı anesteziklerin etki mekanizmasının açıklanmasına yönelik birçok teorem ortaya atılmıştır. Bu teoremlerin herbiri etki mekanizmasını farklı bakış açılarından ele alsa da anestezinin etki mekanizmasını tam olarak açıklamada yetersiz kalmıştır. Bunun nedeni, bilinçsizlik, amnezi, analjezi gibi spesifik davranışsal ve fizyolojik özellikleri içeren ilaca bağlı, geri dönüşümlü bir durum olarak tanımlanan genel anestezinin kapsamlı olarak ele alınıp moleküllerden organizmaların davranışlarına kadar biyolojik organizasyonun tüm hiyerarşisi dikkate alınarak incelenmesi gerekliliğidir. Literatürde genel anestezik ajanların etkilerini meydana getiririrken farklı moleküler hedefleri etkilediği görüşü kabul edilmektedir ve bu da genel anesteziklerin etki mekanizmasını moleküler yönden incelemeyi gerektirmektedir. Bu bağlamda, en güncel çalışmalar, özellikle ligand kapılı iyon kanallarını, genel anesteziklerin etkilediği önemli moleküler hedefler olarak göstermektedir. Bu derleme, genel anesteziklerin keşfi ve etki mekanizmaları ile ilgili bilgilerin geçmişten günümüze olan tarihsel serüvenini ve etki mekanizmaları ile ilgili güncel çalışmaların yeni moleküler hedefler olan iyon kanalı ve reseptörlere doğru kayışını göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Genel anestezi, Anestezikler, Etki mekanizması.

GENERAL ANESTHESIA AND MOLECULAR MECHANISMS OF ANESTHETICS ACTIONS

ABSTRACT

The discovery of anesthesia is one of the most important developments in modern medicine and this discovery has led to the advent of many new anesthetic agents in the historical process. Despite the widespread use of anesthesia, the explanation of its mechanism remains an unanswered question. Thus, many theorems have been proposed to explain the action mechanism of anesthetics. Although each of these theorems deals with the mechanism from different viewpoints, it is insufficient to fully explain the mechanism. The reason for this is that general anesthesia, which is defined as a drug-reversible condition that includes specific behavioral and physiological characteristics such as unconsciousness, amnesia and analgesia, should be comprehensively examined in terms of the entire hierarchy of biological organization from molecules to the behavior of organisms. It is accepted that general anesthetic agents affect different molecular targets while producing their effects, and that the mechanism of action of general anesthetics requires molecular examination. In this context, the most recent research has showed that especially ligand gated ion channels are important molecular targets affected by general anesthetics. This review study shows the historical adventures of general anesthetics, the action mechanisms of anesthetics from the past to the present, and also presents the shift of the current research focus on the action mechanisms towards the new molecular targets, ion channels and receptors.

Keywords: General Anesthesia, Anesthetics, Action mechanism.

1. GİRİŞ

Klinik uygulamada 160 yıldan daha uzun süredir kullanılmakta olan genel anestezinin keşfi modern tıbbın en önemli gelişmelerinden biridir ve her yıl cerrahi ve diğer tıbbi müdahalelere maruz kalan milyonlarca insan tarafından kullanılmaktadır [1]. Anestezi, ilk olarak eski Yunan cerrahı Dioscorides tarafından kullanılmıştır. Sonraki yıllarda Dr. Oliver Wendell Holmes'ın eterin inhalasyonu ile oluşan haraketsizlik durumunu tanımlaması ile birlikte tekrar kullanılmaya başlanmıştır [2]. Sonraki yıllarda ise diş hekimi William Morton'un eter ile sağladığı anestezi, insanda yapılan ilk başarılı anestezi uygulaması olması ile birlikte tıbbi uygulamada yeni bir dönemi müjdelemiştir ve cerrahi anestezinin keşfi kısa süre içinde dünya çapında yayılmıştır [3].

Eterin anestezide kullanılmaya başlanması ile birlikte diğer anestezik ajanların keşfide hızlanmıştır. Eteri, 1850 yılında kloroformun keşfi izlemiştir ve 1930'lu yıllara kadar genel anestezi eter ve kloroform ile sağlanmıştır. Daha sonraki yıllarda ise bu gelişmeyi kısa etkili barbitüratlardan tiyopental sodyum (1934), etomidat (1973), propofol (1977) ve ketamin (1961) olmak üzere anestezi indüksiyonunu sağlayan iv ajanlarının keşfi izlemiştir [4-6]. Anestezinin keşfi ile birlikte bilim camiasında anestezik ajanların nasıl etki ettiğide bilim adamları için merak konusu olmuştur.

Genel anesteziklerin çok yaygın kullanılmasının aksine etki mekanizması tam olarak aydınlatılamamış bir sorudur [1]. Tarihsel süreçte genel anesteziklerin etki mekanizması ile ilgili birçok teorem ortaya konulmuştur. Bu teoremlerden ilki "üniter hipotez" dir. Bu hipotezin birçok yönde eksik olduğu görülsede bilim camiasında çok uzun süre bu fikir kabul edilmiştir [7]. 19. yüzyılın sonlarında Meyer-Overton teorisi kabul görmüştür, ancak bu teoremin de eksik yönlerinin olduğu zamanla ortaya çıkmıştır. Daha sonraki yıllarda anestezinin etki mekanizmasını "lipit teorisi" ile açıklamak inandırıcı bir fikir olarak bulunmuş ve bu hipotez 20. yüzyılın sonlarına doğru, başka bir üniter yapı olan "protein hipotezi'" sorgulanıncaya kadar devam etmiştir. 1982 yılında Franks ve Lieb tarafından yapılan çalışmada, proteinlerin anestezik ajanların spesifik ve doğrudan hedefleri olabileceği gösterilenceye kadar anesteziklerin etki mekanizmaları ile ilgili birçok teorem ortaya sürülmüştür. Franks ve Lieb'in yaptığı çalışmalar, anesteziklerin yeni hedefi olan proteinlerle ilgili araştırmalara yön vermiş ve araştırmacıları, genel anesteziklerin hücresel ve moleküler mekanizmasını anlamaya ve genel anesteziklerin davranışsal etkileri ile moleküler hedefleri arasındaki ilişkiyi araştırmaya yöneltmiştir [4, 8-10].

Bütün bu bilgiler ışığında genel anestezi, moleküllerden organizmaların davranışlarına kadar biyolojik organizasyonun tüm hiyerarşisinde ele alınmaya başlanmıştır [8,11]. Buna bağlı olarak günümüzde genel anestezi, otonomik, kardiyovasküler, respiratuar ve termoregülatör sistemlerin eşzamanlı stabilitesi ile bilinçsizlik, amnezi, analjezi ve akinezi gibi spesifik davranışsal ve fizyolojik özellikleri içeren ilaca bağlı, geri dönüşümlü bir durum olarak tanımlanmaktadır [12]. Tarihte anestezinin etki mekanizması ile ilgili birçok teoremin ortaya konulması ve anesteziklerin etki mekanizmasının tam olarak aydınlatılamamasının nedeni bilinç kaybı (hipnoz), amnezi, immobilizasyon (hareketsizlik) ve analjezi gibi anestezi kaynaklı davranış değişikliklerin arkasındaki moleküler mekanizmanın yeterince anlaşılamamış olmasıdır [1]. Son yapılan çalışmalar, genel anestezik ajanların davranışsal ve fizyolojik değişiklikleri meydana getirirken farklı moleküler hedefleri etkilediklerini göstermiştir. Bu konuda halen yeni çalışmalar devam etmektedir. Günümüzde, ligand kapılı iyon kanallarının genel anesteziklerin asıl hedefleri olduğu görüşü hakimdir. Literatürde, genel anestezinin etki mekanizmasıyla ilgili bir çok çalışma olup son yapılan çalışmalar genel anesteziklerin etki mekanizmalarını moleküler yönden incelemektedir [8,11].

Bu derleme, genel anestezinin etki mekanizmalarının tarihsel süreçteki gelişim serüvenini ele almaktadır. Bu bağlamda, çalışma genel anesteziklerin moleküler etki mekanizmalarına ilişkin literatürdeki güncel bilgileri sunmakta ve bu konudaki son çalışmaların eksenini lipitlerden iyon kanallarına ve reseptörlere doğru döndüğünü göstermektedir.

2. TARİHSEL SÜREÇTE ANESTEZİ

İnsanlık tarihinin başlagıcından bugüne kadar acıyı hafifletmek için birçok doğal ilaç ve fiziksel yöntem kullanılmıştır. Eski Çin ve Hint metinlerinde ban otu ve kenevirin faydalı analjezik etkilerinin olduğu kayıtlıdır. Milattan önce 3000 yıllarında Mısır'da haşhaş, bira ve adamotu benzer amaçlarla kullanılmıştır. İnsanlık tarihinde acıyı dindirmek için kullanılan çeşitli yöntemlerin ya da ilaçların ne kadar etkili olduğu bilinmemektedir ancak günümüzün ihtiyacına işaret etmektedir [4,13].

1770'li yıllarda Joseph Priestley tarafından oksijen izolasyonu ve azot oksit sentezi ile anestezi çağının başlangıcı Aydınlanma çağının ilerlemelerinden biri olarak kaydedilmiştir [4]. Amerikan diş hekimi Horace Wells, azot oksitin anestezi potansiyelini ilk tanıyan kişi olarak azot oksiti ilk önce kendinde deneyerek diş ağrısını geçirdiğini gözlemlemiştir. Bunun üzerine 1845 yılında Massachusetts Genel Hastanesi'nde genel anestezi denemesinde bulunmuş ancak zayıf bir anestezik olan azot oksit denemesinde başarısız olmuştur [3,4].

1842 yılında eter kullanarak genel anestezinin ilk uygulayıcısı olan ve daha çok başarısızlığıyla bilinen pratisyen hekim Crawford Long'tur. Diş hekimi William Morton, Harvard Tıp Fakültesinde kimya dersinde eterin bir kişiyi bilinçsiz hale getirebileceğini öğrenmesiyle birlikte Wells'in gaz anestezi ajanı fikrini de ele alarak genel anestezinin doğumu olarak kabul edilen 16 Ekim 1846'da eter kullanarak ilk başarılı anesteziyi gerçekleştirmiştir [3,4]. Boston Massachusetts Genel Hastanesinin Bullfinch ameliyathanesine davet edilen Dr. Morton'un seyircilerin önünde eterle yaptığı anestezi, insanda yapılan ilk başarılı anestezi örneği olarak kabul edilmiştir. Eter anestezisi altında gerçekleştirilen bir ameliyatın halka gösterimi, özellikle genel anestezi olmadan mümkün olmayan karmaşık cerrahi operasyonların performansına olanak tanıyarak tıbbi uygulamada yeni bir dönemi müjdelemiş ve cerrahi anestezinin keşfi kısa süre içinde dünya çapında yayılmıştır [3].

1847 yılında İskoç Doktor Sir James Young Simpson, 1831 yılında Souberain, Guthrie ve Liebig tarafından keşfedilen kloroform ile anestezi uygulamasını başarmıştır. Kloroform, 1850 yılında kraliçe Victoria'nın sekizinci çocuğu olan Leopold'un doğumunda John Snow tarafından acısız doğumu denetlemek için uygulanmıştır [4]. 1930'lı yılların öncesine kadar olan süreçte genel anestezi, eter ve kloroform kullanımıyla sağlanmaktaydı. Daha sonraki süreçte ilk olarak uyku bozuklukları ve anksiyete tedavilerinde oral preparatları kullanılan iv hipnotiklerden barbitüratlar keşfedilmiştir. Bu gelişmeyi kısa bir süre sonra anestezi indüksiyonunu sağlayan iv ajanların keşfi izlemiştir. 1934 yılında kısa etkili barbitüratlardan tiyopental sodyum Ralph M. Waters tarafından klinik kullanımda yer almaya başlamıştır. 1973 yılında Sodyum tiyopentalden daha iyi özelliklere sahip etomidat, 1977 yılından beri yaygın olarak kullanılan propofol gibi yeni iv anestezik ajanların keşfedilmesiyle uzun yıllar klinikte etkin olarak kullanılmakta olan sodyum tiyopentalin klinikteki kullanımı günümüzde azalmaya başlamıştır [4].

Ketaminin hikayesi, 1961 yılında Amerikan ilaç firmasında çalışan Parke-Davis'in anestezik bir ürün olan fensiklidine alternatif, daha az fizyolojik yan etkileri olan bir ürün aramasıyla başlar. Parke-Davis'in kimyasal danışmanı, Prof. Calvin Steven preklinik testler için fensiklidin türevi maddeler sentezlemiştir. 1961 yılında klinik araştırmalar sonucunda fensiklidin türevi maddelerden birinin hayvanlar üzerinde kısa süreli anestezik etki yaptığı ve daha güvenli olduğu bulunmuştur ve klinik araştırma numarasına göre CI-581 olarak adlandırılmıştır. Klinik araştırmalar CI-581' in anestezi altındaki hastanın çevresi ile bağlantısının koptuğu, katalepsi, derin amnezi ve analjezi ile karakterize olan "disosiyatif durum" olarak adlandırılan farklı bir anestezi durumunu ürettiğini göstermiştir. 1966 yılında bu bileşiğin ismi ketamin olarak değiştirilmiş olup ketaminin tıp ve veterinerlikte kullanım için patent alınmıştır. Son yıllarda yapılan araştırmalar ketaminin bipolar bozukluk, depresyon, kronik ağrı ve birçok farklı alanda etkili olabileceğini göstermiştir [5,6].

3. GENEL ANESTEZİ NEDİR?

Genel anestezinin amacı amnezi, bilinç kaybı ve immobilizasyonu (hareketsizlik) sağlamaktır ve bu etkileri geri dönüşümlü (reversible) olarak gerçekleştirmektir [9,14]. Daha kapsamlı olarak genel anestezinin amacı ağrı kontrolü (analjezi), kas gevşemesi, reflekslerin baskılanması, bulantı ve kusmanın önlenmesi ve postoperatif kognitif işlev bozukluğu gibi uzun süreli etkilerin azaltılmasını içerebilir [1]. Genel anestezinin karakteristik özelliği olan hareketsizlik, amnezi, hipnoz (uyku veya bilinç kaybı), analjezi ve kas gevşemesi genel anesteziklerin davranışsal uç noktalarıdır [15, 16]. Genel anesteziklerin bu davranışsal uç noktaları oluşturma yetenekleri farklıdır; insanlarda bilinç kaybı (sözlü bir komuta cevap vermeme) için gerekli dozun amnezi için gereken dozu aştığı ancak immobilizasyon için gerekli olan miktardan daha düşük konsantrasyonlarda ortaya çıkmaktadır. Ayrıca bu eylemlerin her biri, farklı anestezik ilaçların, farklı konsantrasyonlarında göreceli olarak farklı güç ve etkiler gösterirler; insanlarda bilinç kaybı inhalasyon anesteziklerinden izofloran ile yaklaşık 100μM dozunda, iv anesteziklerden tiyopental ile 9μM dozunda görülmektedir. Sonuç olarak farklı anestezik maddeler için, anestezik konsantrasyon arttıkça cevapsızlık özelliğini karakterize etmek için bir dizi davranışsal uç nokta belirlememiz gerekmektedir. Bütün bunlar genel anestezinin, sinir sisteminde uyarılan "ya hep ya hiç" gibi basit bir durum değişikliği olmadığını düşündürmektedir [3, 17, 18]. Farklı anestezik ilaçlar farklı fizyolojik profillere sahiptir, ancak immobilizasyon, bilinç kaybı / hipnoz ve amnezi hepsi tarafından üretilir ve bunlar anestezinin önemli bileşenleridir [1, 8]. Bu bölümde, anestezinin önemli bişenlerinden olan immobilizasyon, amnezi, bilinç kaybı, sedasyon ve analjezi kavramlarına yer verilmektedir.

3.1. İmmobilizasyon

Birçok çalışmaya göre; spontan ya da uyarılma ile oluşan hareketlerin genel anestezikler tarafından azaltılması ya da ortadan kaldırılması, spinal nöronların uyarılabilirliğinin azalması ile gerçekleşir [10, 14, 19]. Yapılan çalışmalarda inhale anestezik ajanların immobilizasyon oluşturan moleküler hedefleri omurilikte yer almaktadır. Bu moleküler hedefler; $GABA_A$ (Gamma amino bütirik asit A) reseptörleri, glisin reseptörleri, glutamat reseptörleri ve potasyum kanallarını içermektedir. iv anestezik ajanların mobilizasyonu deprese eden moleküler hedefi ise ağırlıklı olarak $GABA_A$ reseptörü yoluyla olmaktadır [10,14].

3.2. Amnezi

Amnezi, terim olarak hafıza/bellek kaybı anlamına gelmektedir [10, 14]. Hafıza, hipokampus, amigdala, neostriatum, prefrontal korteks ve serebellum gibi santral sinir sisteminin çeşitli bölgelerinden oluşmuştur [20,21]. Yapılan çalışmalar anestezik ajanların amnestik özelliklerini hipokampal nöronları deprese etmeleri ile gerçekleştirdiklerini savunmaktadır [10,14,22,23]. Yapılan başka çalışmalarda ise amigdalanın anestezi ile indüklenmiş amnezide etkili olan önemli yapılardan biri olduğu gösterilmiştir [24,25]. Anestezi ile indüklenmiş amnezi mekanizması halen tam olarak cevaplanamamış bir sorudur.

3.3. Bilinç Kaybı

İnsanda bilinç oluşumu için gerekli olan fizyolojik oluşumları ve anatomik bölgeleri tanımlamak sinirbilim araştırmaları için en büyük ve en zor sorulardan biridir. Genel anesteziklerin bilinci engellediği mekanizma büyük ölçüde bilinmemektedir, çünkü beynin fizyolojik olarak bilinç ürettiği mekanizma açıklanamaz olarak kabul edilmektedir [26]. Bilinç ile ilgili yapılan çalışmalar, kişisel farkındalığın santral sinir sisteminde (SSS) serebral korteks, talamus ve retiküler aktive edici sistemle ilişkili olduğunu göstermiştir [4]. SSS'deki bu üç bölgenin impuls yolakları üzerinden kortikal sistem ile etkileştiği ve böylece insanda farkındalık, uyanıklık ve algının oluştuğu düşünülmüştür [27]. Teorik olarak, bilincin kortikokortikal ve talamokortikal ağlarda gerçekleşebileceği, ancak beyin sapı ve limbik sistem gibi daha lokalize bölgelerde de oluşabileceği düşünülmüştür [26].

3.4. Sedasyon ve Hipnoz

Sedasyon, terim olarak, uyarılma derecesinin azalmasına bağlı olarak, tepki süresinin uzaması, motor aktivitenin azalması ve konuşma bozukluğu ile karakterize bir durumdur. Hipnoz ise genel olarak sözlü komutlara cevap verememe olarak tanımlanmaktadır [10, 14]. Anestezi ile indüklenmiş sedasyon ile ilgili yapılan çalışmalar sedasyonun $GABA_A$ reseptörünün $ß_2$ alt birimi ile ilişkili olduğunu göstermektedir [28]. Anesteziyle indüklenmiş sedasyonda beynin hangi bölgesinin önemli olduğunu tespit etmek için *in vivo/vitro* kombine

çalışmalar yapılmıştır [29,30]. Bu çalışmalar sonucunda genel anestezik ajanların sedasyonu sağladıkları $GABA_A$ reseptörünün $ß_2$ alt biriminin beynin neokorteks bölgesinde bulunduğu sonucuna ulaşılmıştır [14].

3.5. Analjezi ve Antinosisepsiyon

Analjezi, bilinç kaybı olmaksızın ağrı hissinin yokluğunu tanımlanmak için kullanılır. "Antinosisepsiyon" terimi, genel olarak ağrılı veya zararlı uyaranların bastırılmasını tanımlamak için kullanılır. Ağrılı cerrahi uyaranların, postoperatif morbidite ve mortalite de rolü olduğu düşünülen hormonal ve metabolik tepkileri uyandırabileceği düşünüldüğü için nosiseptif tepkilerin baskılanması genel anestezide klinik olarak önemlidir [31]. Bu stres tepkileri genel anestezi sırasında önemli ölçüde azaltılabilir ve aslında genel anesteziklerin daha yüksek konsantrasyonları veya kombine genel anestezik kullanımı, cerrahi stres tepkilerini tamamen kaldırabilir. Ancak stres tepkilerinin azaltılması hasta açısından faydalı gibi gözükse de kardiyovasküler problemler ortaya çıkabilir. Bu nedenle, genel anesteziklerin somatosensoriyel ve viseral uyaranları nasıl azalttığına dair bir mekanizma geliştirmek önemlidir. Böylece daha güvenli alternatifler geliştirilebilir. Genel anesteziklerin somatosensör sistemlerinde nöronal aktiviteleri azalttığı bilinmektedir ve bu konuda birçok çalışma vardır. Ancak merkezi duyusal sistemde genel anestezik konsantrasyon-tepki ilişkilerini tam olarak karakterize etmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır [19].

4. GENEL ANESTEZİKLERİN ETKİ MEKANİZMASI

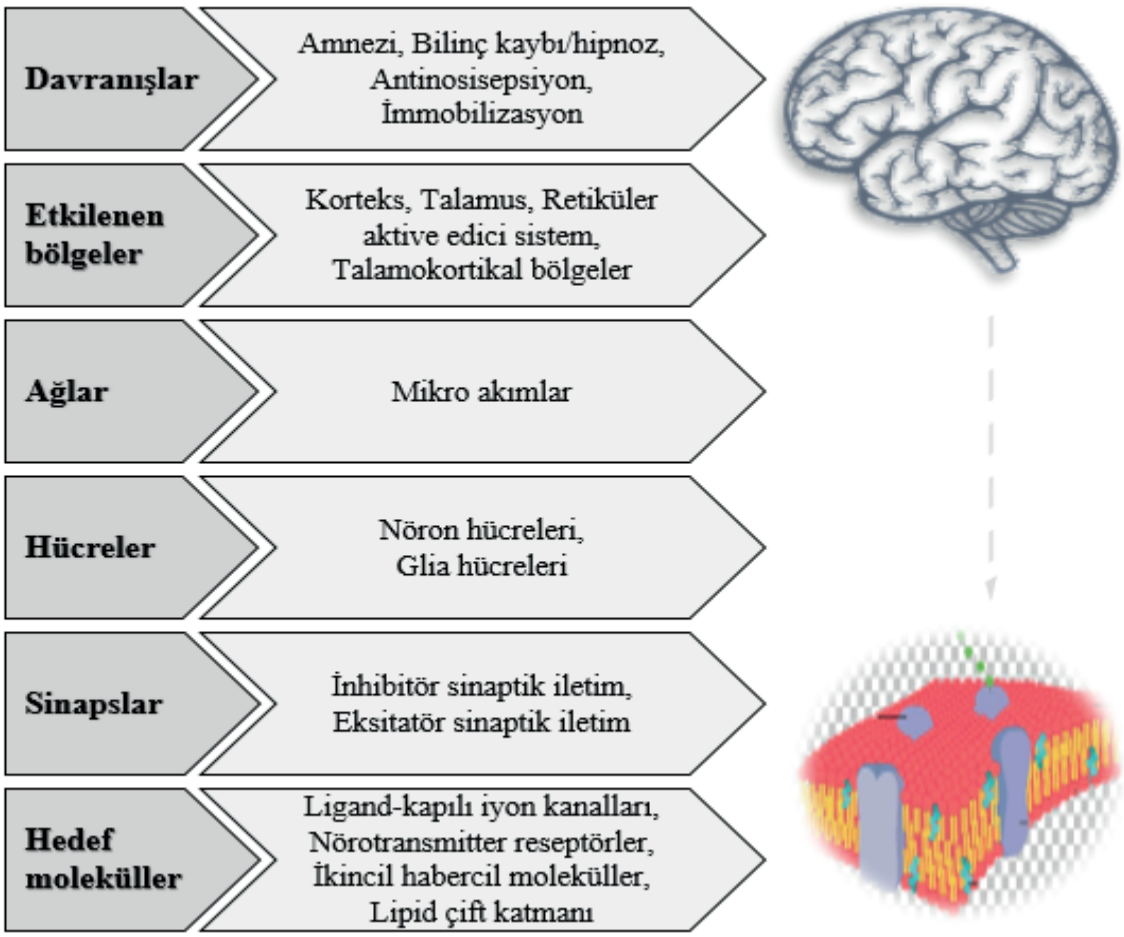
Anestezinin ilk olarak 1846 yılında başarılı olarak uygulanmasından sonraki süreçte yapısal olarak farklı olan çeşitli inhalasyon anestezikler (kloroform, eter ve azot oksit) yaygın olarak kullanılmıştır. Genel anestezi için bir ajandan ziyade üç farklı ajanın kullanılması anesteziyolojide temel bilimsel bir soruyu ortaya çıkarmıştır: Farklı yapıdaki uçucu gazlar anesteziyi nasıl oluşturur? [9]. Bu soruya cevap arayışı, "farklı anestezik ajanların ortak bir mekanizma aracılığı ile hareket ettiklerini" savunan üniter hipotezinin ortaya çıkmasına neden olmuştur. Üniter hipotez klinik olarak anesteziklerin, anesteziyi tek bir biyolojik bölgede gerçekleştirdiğini savunmaktadır [7]. 19. yüzyılın sonlarına doğru Meyer ve Overton, anesteziklerin gücü ile zeytinyağındaki çözünürlükleri arasında güçlü bir ilişki olduğunu gözlemlemiştir. Meyer ve Overton'un ortaya koyduğu korelasyon ile birlikte lipit çözünürlüğünün öneminin anlaşılması, anesteziklerin fonksiyonel mekanizmasını açıklamaya çalışan ilk girişim olarak kabul edilir [8]. Bu fikirlerin sentezi, anestezik ajanların etki mekanizmasıyla ilgili ilk teorilerin oluşmasına aracılık etmiştir. Genel anesteziklerin nöronların membranlarında çözünerek, çift katmanlı lipit tabakasının çeşitli fizikokimyasal özelliklerini değiştirerek etki ettiğini savunan "Lipit Teorileri" bu teorilerden biridir. Membranlardaki fizikokimyasal değişiklikler; membranın kalınlaşması, fosfolipitlerin membrandaki akıcılığının değişmesi, iyon kanallarının etkilenmesi ve sonuç olarakta nöronların uyarılabilirliğinin azalmasını içermektedir. Bu teoriye göre iyon

kanallarındaki fonsiyonel değişiklik anesteziye neden olabilir, yani anestezik ajanların indirekt bir yol ile iyon kanallarını etkilediği düşünülmektedir [10]. Bu hipotez, bilimsel araştırma için temel oluşturmuş ve genel anesteziklerin etkilerini ortaya koyma konusunda nasıl bir rol oynadığına dair önemli çalışmalara yol göstermiştir. Anestezinin etki mekanizmasını "lipit teorisi" ile açıklamak inandırıcı bir fikir olarak kabul edilmiştir. Bu hipotez 20. yüzyılın sonlarına doğru, başka bir üniter yapı olan "protein hipotezi" sorgulanıncaya kadar devam etmiştir. Meyer-Overton korelasyonundan ortaya çıkan anestezik etki bölgesi olarak lipit zarına odaklanma konusunda şüpheler ortaya çıkarmış ve lipit teorisiyle açıklanamayan veriler birikmeye başlamıştır. Lipit hipotezine uymadığı anlaşılan gözlemler olmasına rağmen, proteinlerin anestezik etkiye doğrudan dahil olabileceği fikri 1980'lerin başlarına kadar tam olarak kabul görmemiştir [4,9,10]. Ancak 1982 yılında Franks ve Lieb tarafından yapılan çalışmada, proteinlerin anestezik ajanların spesifik ve doğrudan hedefleri olabileceği gösterilmiştir [10]. Franks ve Lieb, ateşböceklerinin ışık üretmek için kullandıkları lusiferaz enzimini saflaştırıp, lipit içermeyen preparatlarını hazırlamışlardır. Anestezik ajanların, lusiferaz enziminin lipit içermeyen preparatlarını inhibe ettiğini ve biyolüminesans fonksiyonunu Meyer-Overton korelasyonuna paralel olarak bozduğunu göstermişlerdir [32].

4.1. Genel Anesteziklerin Moleküler Etki Mekanizması

Franks ve Lieb'in lusiferaz ile yaptığı çalışmalar [32] anesteziklerin yeni hedefi olan proteinler ile ilgili araştırmalara yön vermiştir. Aynı zamanda iyon kanallarının aktivitesinin elektrofizyolojik analizinin ve moleküler klonlama tekniğinin gelişmesi, anestezik ajanların moleküler mekanizmasının, membran reseptörleri ve iyon kanalları üzerinde incelenmesini sağlamıştır. Bununla birlikte diğer araştırma grupları, nörotransmitterlerin salıverilmesi ve iyon kanalı aktivitesinin düzenlenmesinde rol oynayan önemli bir sinyal iletim enzimi olan protein kinaz C gibi çözünebilir sitoplazmik proteinlerin [33] ve mitokondriyal proteinlerin de [34] anesteziklerden etkilendiğini göstermiştir. Bütün bunlar araştırmacıları, genel anesteziklerin hücresel ve moleküler mekanizmasını anlamaya ve genel anesteziklerin davranışsal etkileri ile moleküler hedefleri arasındaki ilişkiyi araştırmaya yöneltmiştir. Bu bilgiler ışığında genel anestezi, moleküllerden organizmaların davranışlarına kadar biyolojik organizasyonun tüm hiyerarşisinde ele alınmaya başlanmıştır (Şekil 1) [8,11]. Ancak günümüzde, anestezik ajanların moleküler özellikleriyle bu özelliklerinin beyin üzerindeki bilinç gibi karmaşık etkilerini, geri dönüşlü olarak ortadan kaldırılmasını mantıklı bir şekilde bağlayan mevcut bir anestezi teorisi yoktur, ortak bir noktada birleşememiş iki ana yaklaşım vardır. Bunlardan birincisi (yukarıdan aşagıya) (Şekil 1); bilinç kaybı, amnezi, sedasyon ve nosisepsiyon gibi anesteziklerin davranışsal uç noktalarını dikkate almaya başlayan yaklaşımlardır. Bu yaklaşımlar temel olarak talamik ve kortikal beyin alanlarına, anatomik ve fonksiyonel bağlantılarına gönderme yaparlar [35]. Anestezik maddeler davranışsal uç noktalarını santral sinir sisteminin farklı bölgelerinde oluşturmaktadırlar. İkincisi (aşağıdan yukarıya) (Şekil 1); anestezik ajanlar,

beyindeki moleküller ile etkileşime giren moleküler bileşikler olarak görülmektedir. Bu etkileşimde öncelikli hedeflerin iyon kanalları, G-protein kenetli reseptörler ve nörotransmitter reseptörler olarak görev yapan birçok nöronal zar proteini olduğu düşünülmektedir [36-38].



Şekil 1. Genel anesteziklerin, moleküllerden organizmaların davranışlarına kadar biyolojik organizasyonundaki hiyerarşisi.

Genel anestezikler bu moleküllerle etkileşime girdiklerinde çeşitli değişiklikler gözlenmektedir. Hızlı gerçekleşen değişiklikler membran potansiyellerinde; depolarizasyon/hiperpolarizasyon ve nöronal hücresel ateşlemede görülmektedir. Yavaş gerçekleşen değişiklikler hücre içi sinyal yolaklarında ikincil mesajcılarda ve protein sentezinde gerçekleşmektedir. Bu görüşe göre anesteziklerin nörokimyasal etkilerini gerçekleştirdiği bir dizi moleküler hedefler tanımlanmıştır. Ancak potansiyel hedef moleküllerden hangisinin daha çok etkilendiği sorusu cevaplanamamıştır. Bununla birlikte bu değişiklikler gerçekleşirken birçok nörotransmitter sistem ve bu sistemdeki birden fazla reseptörün etkileniyor olma ihtimali de yüksektir [35]. Anestezik ajanların etkileşebilecekleri moleküler hedeflerin çokluğundan dolayı ve hangi

hedefin anestezikler için fonksiyonel bölge olduğunu belirlemek için üç kriter vardır [11]. Bu kriterler şunlardır;

1- Bir anestezik ajanın spesifik davranışsal etkilerine aracılık etmek için fonksiyonel bölgenin mantıklı bir anatomik bölgede bulunması gerekir. Bir başka ifadeyle protein ekspresyonu gerçekleşen anatomik bölge, anestezik maddenin oluşturduğu davranışsal etki ile alakalı olmalıdır.
2- Anestezik ajanlar, klinik olarak verilen konsantrasyonlarda, fonksiyonel bölgede geri dönüşümlü bir etki üretmelidir.
3- Anesteziklerin *in vivo* olarak gözlenen stereoselektivitesi, *in vitro* olarak gözlemlenen stereoselektif etkileri çoğaltmalıdır; birçok anestezik ajanın kiral ve enantiomerleri hayvanlarda farklı potens etki göstermektedir, hayvanlarda görülen bu farklılığın olası hedef bölgede de gözlenmesi gerekmektedir.

Bu kriterler, anesteziklerin eylemlerine aracılık etmek için önde gelen moleküler adayları oluşturan birkaç farklı reseptör ve iyon kanalı ailesi tarafından karşılanmaktadır [4, 39].

4.2. Genel Anesteziklerin İyon Kanalları Üzerine Etkileri

Araştırmalar anesteziklerin proteinlerle etkileşime girdiği hipotezini desteklemektedir. Bu etkileşimde en olası moleküler hedef olarak kabul edilen proteinler iyon kanallarıdır. İyon kanalları sitoplazmik membran boyunca iyonların akışını düzenleyen proteinlerdir. Hücrelerin elektriksel aktivitesini düzenleyen çeşitli iyon kanalları, anesteziklerin davranışsal veya fizyolojik etkileri ile bağlantılıdır. İyon kanalları, sinapslarda presinaptik nörotransmitterlerin salıverilmesini ve salınan nörotransmitterlere bağlı olarak postsinaptik uyarılabilirliği etkilerler [8]. Anestezik ajanların etkileri, sinapslardaki iyon kanalları üzerinden SSS'deki nöronal akımın inhibisyonu ve uyarılması arasındaki dengeyi değiştirmekten kaynaklanır [40, 41]. Anestezik ajanların iyon kanallarından, voltaj kapılı iyon kanalları ve G-protein-bağlı reseptörlerini (GPCR) etkilediği düşünülmektedir. Ancak ligand kapılı iyon kanalları, anestezik maddelerin asıl moleküler hedefleridir (Tablo 1) [36, 42, 43].

Tablo 1. Anestezik ajanların etkiledikleri reseptörler ve iyon kanalları.

Ligand Kapılı İyon Kanalları	Voltaj Kapılı İyon Kanalları
Gama-Aminobütirik Asit A ($GABA_A$) Reseptörleri	
Glisin Reseptörleri	Sodyum Kanalları
Nöronal Nikotinik Asetilkolin Reseptörleri	Potasyum Kanalları
5-HT_3 Reseptörleri	Kalsiyum Kanalları
Glutamat Reseptörleri [N-metil D-aspartat (NMDA); α-amino 3-hidroksi 5-metil 4-izoksazol propionik asit (AMPA); Kainat Reseptörleri]	

4.2.1. Voltaj Kapılı İyon Kanalları

Uçucu anestezikler, presinaptik veya postsinaptik mekanizmaları veya her ikisini birden etkileyerek nöronal fonksiyonları bozabilir [44, 45]. Birçok çalışma anestezide postsinaptik modülasyonun önemli olduğunu savunmaktadır. Ancak anesteziklerin presinaptik etkilerinin de genel anestezi oluşumunda katkıları olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır [46]. Presinaptik transmitter salınmasını düzenleyen voltaj kapılı kalsiyum kanalları buna örnektir [1, 23]. Bazı inhale anestezikler kalsiyum, sodyum ve potasyum voltaj kapılı kanalları etkilemektedir. İki gözenekli potasyum kanalları nöronlarda dinlenim membran potansiyelini devam ettirmektedir [8]. Uçucu anestezikler potasyum kanallarının aktivasyonunu arttırır ve bunun sonucunda uyaranlara karşı baskılayıcı bir yanıt oluştururlar [47].

4.2.2. Ligand Kapılı İyon Kanalları

Yapılan çalışmalarda, ligand kapılı iyon kanallarının genel anesteziklerin asıl hedefleri olduğu görüşü hakimdir. Ligand kapılı iyon kanalları; nikotinik asetilkolin reseptörleri, 5-HTR_3, iyonotropik glutamat reseptörleri, AMPA, kainat, NMDAR, $GABA_A$ reseptörlerini, glisin reseptörlerini içermektedir. Genel anesteziklerin bazıları inhibitör postsinaptik kanal ($GABA_A$ ve glisin reseptörleri) aktivitesini arttırırken bazıları eksitatör postsinaptik kanal (nikotinik asetilkolin, serotonin, glutamat reseptörleri) aktivitesini azaltmaktadır. Bazı ajanlarsa hem inhibitör hem de eksitatör etki göstermektedir [48].

4.2.3. Anestezik Ajanların İnhibitör İyon Kanallarına Etkisi

$GABA_A$ reseptörleri beyinde en fazla bulunan inhibitör nörotransmitter reseptörlerdir [8, 49]. Hem iv hem de inhale anesteziklerin birçoğu, $GABA_A$ reseptörlerini etkileyerek nöronal membranda hiperpolarizasyona neden olan klor kanallarını açmaktadır. Artan klor akımı inhibitör post sinaptik akımı uzatarak, aksiyon potansiyelini azaltmaktadır [50, 51]. Ancak bazı gaz anasteziklerin (nitrik oksit, siklopropan) ve iv ajanlardan ketaminin $GABA_A$ reseptörü üzerine etkisi yok denecek kadar azdır [52]. Glisin reseptörleri de $GABA_A$ reseptörleri gibi klora duyarlı, inhibitör nörotransmitter reseptörlerdir. Ancak etomidat, propofol ve barbitüratların $GABA_A$ reseptörlerine etkisi glisin reseptörlerine olan etkisinden daha fazladır, oysa uçucu anesteziklerden izofloran ve sevofloranın her iki reseptöre de etkileri aynıdır [53].

4.2.4. Anestezik Ajanların Eksitatör İyon Kanallarına Etkisi

Glutamaterjik nörotransmisyon, ligand kapılı iyon kanallarından; AMPA, kainat, ve NMDA reseptörlerinin aktivasyonu ile gerçekleşmektedir [54, 55]. Bu uyarıcı nörotransmitter reseptörlerinin çoğu SSS'deki sinapslarda lokalize olmuştur [56]. NMDAR'ler öğrenme ve hafıza fonksiyonları ile birlikte [57] çeşitli nörodejeneratif ve psikiyatrik durumlarda da rol oynamaktadır [58]. Gaz anesteziklerden, ksenon, nitrik oksit ve siklopropan ve iv

anesteziklerden ketaminin, postsinaptik membran üzerindeki NMDAR'yi bloke ederek glutamat aracılı uyarıcı sinaptik transmisyonu baskıladığı gösterilmiştir [54, 55, 59, 60, 61]. NMDAR ile karşılaştırıldığında AMPA ve kainat reseptörleriyle ilgili bilgiler daha kısıtlıdır. Hızlı uyarıcı nörotransmitter reseptör fonksiyonuyla bilinen AMPA reseptörlerinin büyük çoğunluğu SSS'deki sinapslarda bulunmaktadır [62]. AMPA reseptörlerinin blokajı minimum alveolar konsantrasyonu (MAK) %60 oranında azaltmaktadır [63]. Kainat reseptörlerinin SSS ve omurilik boyunca lokalizasyonu görülmektedir ve nosisepsiyonda rolü bulunmaktadır [64]. İnhale anesteziklerin, kainat reseptörleri boyunca olan akımı arttırdığı gözlenmiştir [65]. Bu *in vitro* bulgular, anestezide glutamat reseptörlerinin postsinaptik rolünün olduğu görüşünü desteklemektedir.

5. GENEL ANESTEZİKLERİN KLİNİK KULLANIMINA GÖRE SINIFLANDIRILMASI

Genel anesteziklerin klinik etkinlikleri aynı değildir. Klinik olarak kullanılan anesteziklerin etki potansiyelleri genel olarak hipnoz ve immobilizasyon açısından ve elektroensefalograma (EEG) olan etkilerine göre değerlendirilir [2,18]. Genel anestezikler sınıflandırılırken immobilizasyon, hipnoz ve bunları gerçekleştirdikleri hedef moleküller baz alınarak sınıflama yapılır [10]. Klinik gözlemler ve farklı temel eylemler için potansiyellerinin karşılaştırılması ile birlikte genel anestezikler üç gruba ayrılır [2, 10, 18]. Genel anesteziklerin klinik etkilerine ve moleküler hedeflerine göre sınıflandırılması Tablo 2'de sunulmuştur [10,18].

Tablo 2. Genel anesteziklerin klinik etkilerine ve moleküler hedeflerine göre sınıflandırılması.

	Grup 1	**Grup 2**	**Grup 3**
Genel Anestezikler	Etomidat, Propofol, Pentobarbital	Nitrik Oksit, Ketamin, Ksenon, Siklopropan	İzofluran, Sevofluran, Halotan
Klinik Özellikleri	Güçlü Hipnoz	Zayıf Hipnoz	Güçlü Hipnoz
	Güçlü Amnezi	Zayıf Amnezi	Güçlü Amnezi
	Zayıf Analjezi	Güçlü Analjezi	Zayıf Analjezi
	Zayıf İmmobilizasyon	Zayıf İmmobilizasyon	Güçlü İmmobilizasyon
Moleküler Hedefler	GABAAR	NMDAR, nACHR	GABAAR, Glisin R, Glutamat-R, nACHR, K-Kanalları

Grup 1; etomidat, propofol ve barbituratların olduğu iv ajanlardan oluşur. Bu gruptaki ajanların sedatif, bilinç kaybı özellikleri daha güçlüdür, zayıf immobilizasyon özelliği gösterirler. Moleküler açıdan yapılan çalışmalarda etomidat, propofol ve barbitüratların, $GABA_A$ üzerinden hipnoz ve immobilizasyonu gerçekleştirdikleri görülmektedir. Grup 2; gaz anesteziklerden nitrik oksit (NO_2), ksenon ve siklopropan, iv anesteziklerden de ketamini içermektedir. Bu gruptaki

anestezik ajanların analjezik etkileri çok yüksektir. Buna kıyasla immobilizasyon ve hipnotik özellikleri daha zayıftır. Bu gruptaki ajanların $GABA_A$ reseptörüne etkisi çok az ya da hiç yoktur. Bunun yerine, bu anestezikler, glutamat tarafından aktive edilen uyarıcı katyon kanalları olan NMDA'yı kuvvetle inhibe ederler [2,10,18]. Grup 3; volatil halojenli anestezikler olan; enfluran, halotan, izofluran, sevofluran ve desfluranı içermektedir. Bu gruptaki anesteziklerin amnezi, hipnoz ve immobilizasyon etkileri belirgindir [8,9]. Etkilerini $GABA_A$ reseptörlerini etkileyerek göstermektedir, ancak bu reseptöre karşı selektiflikleri Grup1'e göre daha azdır. Ayrıca glisin reseptörlerini de modüle ettikleri gözlenmiştir [2].

SONUÇ

Anestezinin keşfiyle birlikte anestezik ajanların nereye ve nasıl etki ettikleri bilim camiasında her zaman merak konusu olmuş ve halen güncelliğini korumaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalar anesteziklerin moleküler etki mekanizmasına odaklanmıştır. Bu derlemede anestezinin etki mekanizmaları geçmişten günümüze olan tarihsel süreç içinde ele alınmıştır. Anestezinin moleküler etki mekanizmasıyla ilgili bilgilerin derlendiği bu çalışmanın bu alandaki araştırmacılara yol gösterici bir bilgi kaynağı olacağı düşünülmektedir.

KAYNAKÇA

[1] Urban BW. Current assessment of targets and theories of anaesthesia. British Journal of Anaesthesia 2002; 89: 167-183.

[2] Forman SA, Chin VA. General anesthetics and molecular mechanisms of unconsciousness. International Anesthesiology Clinics 2008; 46: 43-53.

[3] Franks NP. Molecular targets underlying general anaesthesia. British Journal of Pharmacology 2006; 147: 72-81.

[4] Lugli AK, Yost CS, Kindler CH. Anaesthetic mechanisms: update on the challenge of unravelling the mystery of anaesthesia. European Journal of Anaesthesiology 2009; 26: 807-820.

[5] Sinner B, Graf BM. Ketamine. In: Schüttler J., Schwilden H. (ed). Modern Anesthetics. Berlin: Springer, 2008: 313-333.

[6] Mion G, Villevieille T. Ketamine pharmacology: An update (pharmacodynamics and molecular aspects, recent findings). CNS. Neuroscience & Therapeutics 2013; 19: 370-380.

[7] Leake CD. Claude Bernard and anesthesia. Anesthesiology 1971; 35: 112-113.

[8] Campagna JA, Miller KW, Forman SA. Mechanisms of actions of inhaled anesthetics. New England Journal of Medicine 2003; 348: 2110-2124.

[9] Mashour GA, Forman SA, Campagna JA, Mechanisms of general anesthesia: From molecules to mind. Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology 2005; 19: 349-364.

[10] Grasshoff C, Drexler B, Rudolph U, et al. Anaesthetic drugs: Linking molecular actions to clinical effects. Current Pharmaceutical Design 2006; 12: 3665-3679.
[11] Hemmings Jr HC, Akabas MH, Goldstein PA, et al. Emerging molecular mechanisms of general anesthetic action. Trends in Pharmacological Sciences 2005; 26: 503-510.
[12] Brown EN, Lydic R, Schiff ND. General anesthesia, sleep, and coma. New England Journal of Medicine 2010; 363: 2638-2650.
[13] Sardaş S. Anestezi ve kemoterapide bitkisel ürün kullanımının sorgulanması. Türk Farmakope Dergisi 2018; 3 :31-35.
[14] Grasshoff C, Rudolph U, Antkowiak B. Molecular and systemic mechanisms of general anaesthesia: The 'multi-site and multiple mechanisms' concept. Current Opinion in Anesthesiology 2005; 18: 386-391.
[15] Beattie C. History and principles of anesthesiology. In: Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG (ed). Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 10th ed. New York: McGraw Hill, 2001: 321-335.
[16] Evers AS, Crowder CM. General anesthetics. In: Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG (ed). Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 10th ed. New York: McGraw Hill, 2001: 337-365.
[17] Eger EI, Analgesia. Age, minimum alveolar anesthetic concentration, and minimum alveolar anesthetic concentration-awake. Anesthesia & Analgesia 2001; 93: 947-953.
[18] Solt K, Forman SA. Correlating the clinical actions and molecular mechanisms of general anesthetics. Current Opinion in Anesthesiology 2007; 20: 300-306.
[19] Ishizawa Y. Mechanisms of anesthetic actions and the brain. Journal of Anesthesia 2007; 21: 187-199.
[20] Kandel ER. The molecular biology of memory storage: A dialogue between genes and synapses. Science 2001; 294: 1030-1038.
[21] Squire LR, Memory systems of the brain: A brief history and current perspective. Neurobiology of Learning and Memory 2004; 82: 171-177.
[22] Otsubo T, Nakamura Y, Nagai T, et al. Facilitatory action of halothane at subanesthetic concentrations on glutamatergic excitatory synaptic transmission in the CA1 area of adult rat hippocampus. Neuroscience Letters 2003; 337: 139-142.
[23] Nishikawa K, MacIver MB. Agent-selective effects of volatile anesthetics on GABAA Receptor–mediated synaptic inhibition in hippocampal interneurons. Anesthesiology 2001; 94: 340-347.
[24] Ikire MT, Nathan SV. Does the amygdala mediate anesthetic-induced amnesia? Basolateral amygdala lesions block sevoflurane-induced amnesia. Anesthesiology 2005; 102: 754-760.
[25] Alkire MT, Vazdarjanova A, Dickinson-Anson H, et al. Lesions of the basolateral amygdala complex block propofol-induced amnesia for inhibitory avoidance learning in rats. Anesthesiology 2001; 95: 708-715.

[26] Hameroff SR. The entwined mysteries of anesthesia and consciousness. Is there a common underlying mechanism? Anesthesiology 2006; 105: 400-412.
[27] Tononi G, Koch C. The neural correlates of consciousness. Annals of the New York Academy of Sciences 2008; 1124: 239-261.
[28] Reynolds DS, Rosahl TW, Cirone J, et al. Sedation and anesthesia mediated by distinct GABAA receptor isoforms. Journal of Neuroscience 2003; 23: 8608-8617.
[29] Hentschke H, Schwarz C, Antkowiak B. Neocortex is the major target of sedative concentrations of volatile anaesthetics: Strong depression of firing rates and increase of GABAA receptor-mediated inhibition. European Journal of Neuroscience 2005; 21: 93-102.
[30] Heinke W, Fiebach CJ, Schwarzbauer C, et al. Sequential effects of propofol on functional brain activation induced by auditory language processing: an event-related functional magnetic resonance imaging study. British Journal of Anaesthesia 2004; 92: 641-650.
[31] Moraca RJ, Sheldon DG, Thirlby RC. The role of epidural anesthesia and analgesia in surgical practice. Annals of Surgery 2003; 238: 663-673.
[32] Franks NP, Lieb WJN. Do general anaesthetics act by competitive binding to specific receptors? Nature 1984; 310: 599-601.
[33] Gomez RS, Guatimosim C, Gomez MV. Mechanism of action of volatile anesthetics: Role of protein kinase C. Cellular and Molecular Neurobiology 2003; 23: 877-885.
[34] Eckenhoff RG. Promiscuous ligands and attractive cavities. Molecular Interventions 2001; 1: 258-268.
[35] Müller CP, Pum ME, Amato D, et al. The *in vivo* neurochemistry of the brain during general anesthesia. Journal of Neurochemistry 2011; 119: 419-446.
[36] Son Y. Molecular mechanisms of general anesthesia. Korean Journal of Anesthesiology 2010; 59: 3-8.
[37] Urban BW, Bleckwenn M, Barann M. Interactions of anesthetics with their targets: Non-specific, specific or both? Pharmacology & Therapeutics 2006; 111: 729-770.
[38] Bonin RP, Orser BA, behavior. GABAA receptor subtypes underlying general anesthesia. Pharmacology Biochemistry and Behavior 2008; 90: 105-112.
[39] Eger EI, Raines DE, Shafer SL, et al. Is a new paradigm needed to explain how inhaled anesthetics produce immobility? Anesthesia and Analgesia 2008; 107: 832-848.
[40] Cheng G, Kendig JJ. Enflurane directly depresses glutamate AMPA and NMDA currents in mouse spinal cord motor neurons independent of actions on GABAA or glycine receptors. Anesthesiology 2000; 93: 1075-1084.
[41] Wang M-Y, Rampil IJ, Kendig JJ. Ethanol directly depresses AMPA and NMDA glutamate currents in spinal cord motor neurons independent of actions on GABAA or glycine receptors. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 1999; 290: 362-367.

[42] Hemmings Jr HC. Sodium channels and the synaptic mechanisms of inhaled anaesthetics. British Journal of Anaesthesia 2009; 103: 61-69.
[43] Zeller A, Jurd R, Lambert S, et al. Inhibitory ligand-gated ion channels as substrates for general anesthetic actions. In: Schüttler J. and Schwilden H. (ed). Modern Anesthetics. Berlin: Springer, 2008: 31-51.
[44] Pocock G, Richards CD Excitatory and inhibitory synaptic mechanisms in anaesthesia. BJA: British Journal of Anaesthesia 1993; 71: 134-147.
[45] Jones MV, Harrison NL. Effects of volatile anesthetics on the kinetics of inhibitory postsynaptic currents in cultured rat hippocampal neurons. Journal of Neurophysiology 1993; 70: 1339-1349.
[46] Wu XS, Sun JY, Evers AS, et al. Isoflurane inhibits transmitter release and the presynaptic action potential. Anesthesiology 2004; 100: 663-670.
[47] Liu C, Au JD, Zou HL, et al. Potent activation of the human tandem pore domain K channel TRESK with clinical concentrations of volatile anesthetics. Anesthesia & Analgesia 2004; 99: 1715-1722.
[48] Ortells MO, Lunt GG. Evolutionary history of the ligand-gated ion-channel superfamily of receptors. Trends in Neurosciences 1995; 18: 121-127.
[49] Wallner, M., Lindemeyer, A. K., Olsen, R. W. GABAA receptor physiology and pharmacology. The Oxford Handbook of Neuronal Ion Channels, Oxford Handbooks, 2018: 1-48.
[50] Harris RA, Mihic SJ, Dildy-Mayfield JE, et al. Actions of anesthetics on ligand-gated ion channels: role of receptor subunit composition. The FASEB Journal 1995, 9: 1454-1462.
[51] Mihic SJ, McQuilkin SJ, Eger En, et al. Potentiation of gamma-aminobutyric acid type A receptor-mediated chloride currents by novel halogenated compounds correlates with their abilities to induce general anesthesia. Molecular Pharmacology 1994; 46: 851-857.
[52] Dilger JP. The effects of general anaesthetics on ligand-gated ion channels. British Journal of Anaesthesia 2002; 89: 41-51.
[53] Belelli D, Pistis M, Peters JA, et al. General anaesthetic action at transmitter-gated inhibitory amino acid receptors. Trends in Pharmacological Sciences 1999; 20: 496-502.
[54] Flood P, Krasowski MD. Intravenous anesthetics differentially modulate ligand-gated ion channels. Anesthesiology 2000; 92: 1418-1425.
[55] Raines DE, Claycomb RJ, Scheller M, et al. Nonhalogenated alkane anesthetics fail to potentiate agonist actions on two ligand-gated ion channels. Anesthesiology 2001; 95: 470-477.
[56] Kew JN, Kemp JA. Ionotropic and metabotropic glutamate receptor structure and pharmacology. Psychopharmacology 2005; 179: 4-29.

[57] Bermudez-Rattoni F, Balderas I, Ramirez-Amaya V. Memory-linked morphological changes. Revista de Neurologia 2004; 38: 944-948.

[58] Kemp JA, McKernan RM. NMDA receptor pathways as drug targets. Nature Neuroscience 2002; 5: 1039-1042.

[59] Jevtović-Todorović V, Todorovć S, Mennerick S, et al Nitrous oxide (laughing gas) is an NMDA antagonist, neuroprotectant and neurotoxin. Nature Medicine 1998; 4: 460.

[60] Yamamura T, Harada K, Okamura A, et al. Is the site of action of ketamine anesthesia the N-methyl-D-aspartate receptor? Anesthesiology 1990; 72: 704-710.

[61] Zanos P, Moaddel R, Morris PJ, et al. Ketamine and ketamine metabolite pharmacology: Insights into therapeutic mechanisms. Pharmacological Reviews, 2018, 70: 621-660.

[62] Gomes AR, Correia SS, Carvalho AL, et al. Regulation of AMPA receptor activity, synaptic targeting and recycling: Role in synaptic plasticity. Neurochemical Research 2003; 28: 1459-1473.

[63] McFarlane C, Warner DS, Todd MM, et al. AMPA receptor competitive antagonism reduces halothane MAC in rats. Anesthesiology 1992; 77: 1165-1170.

[64] Ruscheweyh R, Sandkühler J. Role of kainate receptors in nociception. Brain Research Reviews 2002; 40: 215-222.

[65] Minami K, Wick MJ, Stern-Bach Y, et al. Sites of volatile anesthetic action on kainate (Glutamate receptor 6) receptors. Journal of Biological Chemistry 1998; 273: 8248-8255.

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE İLAÇ VE TIBBİ CİHAZ KURUMU

DERLEME MAKALESİ

Türk Farmakope Dergisi 2019, 4(4): 55-66
© Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu 2019

MAGNEZYUMUN HASTALIKLARIN OLUŞUMU VE TEDAVİSİNDEKİ ÖNEMİ

Ayşe Ceylan HAMAMCIOĞLU
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Biyokimya ABD, Esenköy, 67600, Kozlu-Zonguldak.
elmek: achamamcioglu@beun.edu.tr

Geliş tarihi: 17.10.2019 / Kabul tarihi: 14.11.2019

ÖZET

Magnezyum üç yüzden fazla enzimatik reaksiyonda kofaktör olarak rol oynayan ve insan vücudunda en fazla bulunan dördüncü elektrolittir. Proteinlerin ve nükleik asitlerin yapısal bileşeni olup mitokondrinin yapısal fonksiyonları için gereklidir. Kas kasılması, sinir impulslarının iletimi, kalbin normal atımı, kalsiyumun ve potasyum iyonlarının hücre membranından aktif taşınmasında da anahtar role sahiptir. Magnezyum, kuruyemiş, baklagiller, ıspanak gibi yeşil sebzelerde ve çikolatada yüksek düzeyde bulunur. Meyve, balık ve ette orta düzeyde, süt ve süt ürünlerinde ise düşük miktarlarda bulunmaktadır. Yetişkin erkeklerin günlük olarak en az 420 mg, yetişkin kadınların ise en az 320 mg magnezyum tüketmesi gerekir.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda magnezyum eksikliğinin pek çok hastalığın patogenezinde etkili olduğu belirtilmektedir. Magnezyumun eksikliği durumunda pek çok biyokimyasal reaksiyonun oluşumu sekteye uğramaktadır. Migren, metabolik sendrom, diyabet, astım, kardiyovasküler hastalıklar, nörolojik bozukluklar, osteoporoz ve kanser gibi hastalıklarda bireylerde magnezyum düzeyi normalin altında bulunmuştur. Diyetle ya da farklı yollarla magnezyum takviyesiyle çoğu hastada iyileşme gözlenmiştir.

Bu derlemede magnezyumun hücrede üstlendiği görevler, metabolizması, düzeyindeki değişiklikler ve bazı hastalıkların patofizyolojisindeki rolleri genel hatları ile ele alınmıştır.

Anahtar kelimeler: Magnezyum, Hipomagnezemi, Hipermagnezemi, Beslenme.

THE ROLE OF MAGNESIUM IN THE EPIDEMIOLOGY AND THE TREATMENT OF DISEASES

ABSTRACT

Magnesium is a cofactor playing a role in more than three hundred enzymatic reactions and is the fourth common electrolide in human body. It is the structural component of proteins and nucleic acids and is essential for the structural functions of mitochondria. It has a key role in muscle contraction, nerve impulse transmission, normal heart beat as well as the active transport of calcium and potassium ions from the cell membrane. Magnesium is found in high amounts in nuts, legumes, and green vegetables such as spinach and chocolate. Medium amounts of magnesium are found in fruits, fish and meat. It is found in low amounts in milk and milk products. Adult men need to consume 420 mg and adult women need to consume 320 mg magnesium everyday.

In recent studies, it has been reported that magnesium deficiency has an impact on the pathogenesis of many diseases. Many biochemical reactions are known to be interrupted in case of magnesium deficiency. Magnesium levels are found to be under normal concentrations in several conditions, such as, migraine, metabolic syndrome, diabetes mellitus, asthma, cardiovascular diseases, neurological dysfunctions, osteoporosis and cancer. A recovery was observed in many diseases by magnesium supplementation or intake from diet.

In this review, the functions and metabolism of magnesium as well as its normal levels, its role in the pathophysiology of some diseases are explained in general terms.

Keywords: Magnesium, Hypomagnesemia, Hypermagnesemia, Nutrition.

GİRİŞ

Magnezyum (Mg); sodyum, potasyum ve kalsiyumdan sonra, insan vücudu için en gerekli dördüncü elektrolittir. Vücutta biyokimyasal reaksiyonların oluşmasında etkin rol alan yaklaşık 300 enzimin kofaktörü olarak görev yapar [1]. Adenozin difosfat (ADP) ve inorganik fosfat (P) yardımıyla adenozin trifosfat (ATP) üretiminde önemli role sahip olup [2], mitokondride yüksek konsantrasyonlarda bulunur [3]. İnsan vücudunda 3571 proteinin magnezyuma bağlandığı düşünülmektedir [4].

1. MAGNEZYUM

1.1. Magnezyumun Fonksiyonları

Mg, enerji üretiminin yanısıra, proteinlerin, nükleik asitlerin ve mitokondrinin yapısal fonksiyonları için gereklidir [5]. Kasların kasılmasında, sinir impulslarının iletilmesinde, kalbin normal atımında, kalsiyumun ve potasyum iyonlarının hücre membranlarından aktif taşınmasında da anahtar role sahiptir [6]. Kemiğin yapısal olarak gelişimine de katkıda bulunan Mg'un embriyonik dönemin başında yeterli düzeyde bulunması kemiklerin biyomineralizasyonunu

sağlarken, bu dönemde çok yüksek düzeyde bulunması ise, düşünülenin aksine, kemiklerde biyomineralizasyonu engellemektedir [7].

Hücre membranından kalsiyum akışını kontrol ederken, kalsiyum antagonisti / NMDA reseptör antagonisti olarak da görev yapar. Bu nedenle kasların kasılmasında, nörotransmiter salınımında, membran fizyolojisinde, kalsiyum bağımlı asetilkolin salınımını inhibe ederek, nöromusküler impuls iletiminde de görev yapar. Bunların yanısıra Mg kardiyovasküler sistem üzerinde de etkilidir. Örneğin; koroner ve periferal arterlerde vazodilatasyon yapar, platelet agregasyonunu azaltır, strese karşı koruma sağlar, miyokard hücrelerinde potasyum hareketini düzenler. Membranlar arası elektrolit akışını, potasyum ve kalsiyumun hücre membranlarından aktif taşınmasını, hücre göçü ve hücre adezyonunda görev yapan adezyon proteinlerinin çalışmasını regüle eder [8]. Mineralize kemiğin, pek çok enzim komplekslerinin, mitokondrinin, proteinlerin, poliribozomların ve nükleik asitlerin yapısında Mg yer alır. D vitamini ile B vitaminlerinin, glutatyonun metabolizmasında yer alır [6].

1.2. Magnezyum Düzeyleri

Tüm vücuttaki Mg'un %60'ı kemiklerde yer alır ve kemiğin hidroksiapetit mineral bileşimini oluştururken, geri kalanı iskelet kası ve yumuşak dokuda bulunur. 70 kg ağırlığında, %20 yağ içeren bir bireyde 24 g Mg bulunur Günde yaklaşık 100 mmol/L magnezyum böbreklerden filtrelenerek atılır. Yaşla birlikte kemiklerin Mg içeriği azalır. Hücreler arası magnezyum konsantrasyonları 5–20 mmol/L arasında olup, %1-5'i iyonize halde, geri kalanı ise proteinlere ve ATP'ye bağlanmış haldedir. Tüm vücuttaki magnezyumun %1-3'ünü ekstrasellüler Mg oluşturur ve öncelikle serumda ve alyuvarlarda bulunur [6]. Sağlıklı bireylerde serum Mg konsantrasyonu 0.76–1.15 mmol/L arasındadır. İyonize halde (%55-70), proteinlere bağlanmış halde (%20-30) veya fosfat, bikarbonat ve sitrat veya sülfat gibi anyonlarla kompleks halinde (%5-15) olmak üzere vücutta üç şekilde yer alır [9]. Alyuvar/serum Mg oranı 2.8'dir. Yetişkin erkeklerin günde en az 420 mg, yetişkin kadınların ise en az 320 mg Mg tüketmesi gerekir. Ispanak gibi yeşil sebzelerde bulunan klorofil başlıca Mg kaynağıdır. Kuruyemişte bol miktarda bulunur. Bunun yanısıra belli oranda baklagiller ve çikolatada yüksek düzeydedir. Meyve, balık ve ette orta düzeyde, süt ve süt ürünlerinde ise düşük miktarlarda rastlanmaktadır [10]. Magnezyumun vücuttaki miktarının saptanması zordur çünkü Mg'un çoğu hücre içinde veya kemiklerde yer alır. Klinikte serum Mg konsantrasyonu ölçülse de bu değerler toplam vücut Mg düzeyleri veya spesifik dokulardaki Mg düzeylerini fazla yansıtmamaktadır [1].

1.3. Magnezyum Absorbsiyonu ve Atılımı

Vücutta Mg dengesinde bağırsaklar, kemik ve böbrekler oldukça önem taşır. Mg önemli oranda ince bağırsaktan, az bir oranda ise kalın bağırsaktan absorblanır. Diyetle alınan Mg'un %24-76'sı bağırsaktan absorblanırken, kalanı feçesle atılır. Mg düzeyi düşünce

bağırsaktan daha fazla mineral absorblanır. Serum Mg konsantrasyonu başlıca idrar yoluyla atılarak kontrol edilir. Fizyolojik şartlarda, plazmada ~2400 mg Mg glomerüllerden süzülür. Bunun ~2300 mg'ı yeniden absorbe olur ve sadece %3-5'i (~100 mg) idrarla atılır [6].

Mg absorbsiyonu ve atılımı farklı hormonlar tarafından da düzenlenir. 1,25-dihidroksi D vitamini [1,25$(OH)_2$D] nin intestinal Mg absorbsiyonunu stimüle ettiği bulunmuştur. Diğer taraftan, Mg D vitamininin taşıyıcı proteinine (D vitamini bağlayıcı protein, DVBP) bağlanmasını sağlayan bir kofaktördür. Ayrıca D vitamininin hepatik 25-hidroksilasyon yoluyla ve renal 1 α-hidroksilasyon yoluyla aktif, hormonal 1,25$(OH)_2$D formuna dönüşmesi Mg bağımlıdır. Mg eksikliğinde 1,25$(OH)_2$D azalır ve yetersiz paratiroit hormon cevabı görülür [11]. Hipokalsemiye cevap olarak paratiroit hormon salınımının stimulasyonuyla serum kalsiyum konsantrasyonu normale döner. Hipomagnezemide hipokalsemi ile indüklenmiş paratiroit hormon salımı zayıflar [12]. Mg konsantrasyonu ve atılımı bazı koşullardan etkilenmektedir. Örneğin alkol kullanımına bağlı olarak ve Tip1 ve Tip2 diyabette Mg atılımı artarken [13], sigara kullanımının plazma Mg konsantrasyonunu düşürdüğü belirtilmiştir [14].

2. MAGNEZYUM EKSİKLİĞİ VE HASTALIKLARLA İLİŞKİSİ

2.1. Hipomagnezemi

Kronik magnezyum eksikliği (serumdaki Mg konsantrasyonu <0.75 mmol/L) hipomagnezemi olarak adlandırılır. Ateroskleroz, hipertansiyon, kardiyak aritmiler, felç, lipid metabolizmasındaki değişiklikler, insülin direnci, metabolik sendrom, tip 2 diyabet, osteoporoz, depresyon ve nöropsikiyatrik hastalıklar gibi çeşitli preklinik ve klinik sonuçların oluşmasında risk faktörüdür. Mg eksikliği yaşlanma ile birlikte meydana gelen oksidatif stres ve enflamasyon arasındaki etkileşimde ve bu olayın patofizyolojisinde rol oynayabilmektedir [15]. Mg eksikliğinde biyokimyasal, nöromusküler, psikiyatrik, kardiyovasküler ve gastrointestinal alanda oluşan belirtiler Tablo 1.'de özetlenmiştir [10]. Hipomagnezemi eksikliği hafif düzeyde ise oral yolla Mg verilir. Ciddi Mg eksikliği sözkonusu ise, ventriküler aritmi oluştuysa damar yoluyla magnezyum sülfat verilir.

Tablo 1. Magnezyum eksikliğinde majör belirtiler [10].

Alanlar	Belirtiler
Biyokimyasal	Hipokalemi, böbreklerden potasyum salınımının artması, hücreler arası potasyumun azalması, yetersiz paratiroit hormon salınımı, D vitaminine direnç
Nöromusküler	Pozitif Chvostek ve Trousseau işareti, spontan karpopedal spazmı, felç, baş dönmesi, ataksi, nistagmus, kaslarda zayıflık, titreme, fasikülasyon ve kas tükenmesi, başağrısı
Psikiyatrik	Depresyon, psikoz, migren
Kardiyovasküler	Elektrokardiyografik anormaliteler, uzamış PR- ve QT- aralıkları, U-dalgaları, kardiyak disritmiler, atriyal taşikardi, fibrilasyonlar
Gastrointestinal	Mide bulantısı, kusma

2.2. Hipomagnezemi Görülen Hastalıklar

Pek çok hastalıkta hipomagnezi görülmektedir. Bu hastalıklardan en bilinenleri Diabetes mellitus (DM), metabolik sendrom, raşitizm, osteoporoz, kardiyovasküler hastalıklar, astım, migren, nörolojik bozukluklar ve kanserdir. Sık rastlanan bu hastalıklar ile Mg arasındaki ilişki aşağıda kısaca açıklanmıştır.

2.2.1. Magnezyum, Diabetes Mellitus ve Metabolik Sendrom İlişkisi

Magnezyum karbohidrat metabolizmasındaki pek çok enzimin kofaktörü olduğundan Tip 1 ve Tip 2 DM da Mg eksikliğine sıklıkla rastlanmaktadır [16]. Bunun nedeni oral yolla alımın azalması, böbreklerle atılımın artması ve nöropatiyle birlikte kronik diyarenin görülmesidir. Magnezyum insülin reseptörünün tirozin kinaz aktivitesine etki ederek, ATP deki fosfatın proteine transferini sağlar [17]. Mg ayrıca glikojenden glikoz-1-fosfatın salınımını sağlayarak fosforilaz b kinaz aktivitesine etki edebilir. Buna ilaveten, Mg glukoz transporter protein aktivitesi 4 (GLUT4) ü doğrudan etkileyebilir ve hücre içine glukoz translokasyonunun düzenlenmesine yardımcı olabilir. Son dönemlerde yapılan çalışmalarda Mg alımıyla birlikte Tip 2 DM nedeniyle oluşan semptomların azaldığı gösterilmiştir. Larsson ve arkadaşlarının yaptığı bir metaanaliz çalışmasının sonucuna göre günde 100 mg Mg alımının Tip 2 DM riskini %15 azalttığı görülmüştür [18]. Bu nedenle Mg bakımından zengin besinlerin tüketilmesinin (tam buğday, fasülye, fındık ve yeşil yapraklı sebzeler) T2DM riskini azaltabileceği, metabolik sendromu önleyebileceği ileri sürülmüştür. Aynı şekilde Mg alımının yüksek sensitiviteli CRP ve HOMA-IR ile ters korelasyon gösterdiği bulunmuştur [19]. Kişilere dışardan Mg verilerek yapılan çalışmalarda Mg'un DM hastalarında insülin rezistansını etkilediği belirtilmektedir. Tip 2 DM riski altındaki obez bireylerde Mg'un insülin hassasiyetini artırdığı gözlenmiştir.

Diyabet, mikro ve makrovasküler komplikasyonların gelişmesi nedeni ile gelişmekte olan ülkelerde yüksek ekonomik zarara neden olan önemli bir halk sağlığı problemidir. Bu komplikasyonlar kan glukoz düzeylerinin kronik artışı sonucu damarların hasar görmesiyle oluşur. En fazla görülen mikrovasküler komplikasyonlar böbrek hastalıkları, körlük ve ampütasyonlardır. Kalp krizi, felç gibi makrovasküler komplikasyonların yanısıra yetersiz böbrek fonksiyonları nedeniyle azalan glomerüler filtrasyon hızı makrovasküler komplikasyonlar arasındadır. Diyabet ayrıca depresyon, unutkanlık ve cinsel yetmezlik gibi kronik komplikasyonlara da neden olabilmektedir. Diyabet veya depresyon hastalarında Mg alımının hastalığın iyileşmesi üzerinde olumlu etkisi olduğu görülmüştür. Diyabet hastalarına günde 240-480 mg Mg alımı önerilmektedir [6]. Depresyon diyabet hastalarında sıklıkla rastlanmakta ve düşük Mg düzeyi ile korelasyon göstermektedir. Mg klorürün hastaların depresif durumunu düzelttiği görülmüştür [20].

Obesite, yüksek kan basıncı, dislipidemi (hipertrigliseridemi veya düşük HDL) ve hiperglisemi ile karakterize olan metabolik sendrom durumunda da Mg düzeylerinin azaldığı ve diyetle Mg düzeylerinin artırılmasıyla birlikte bu kişilerin kardiyometabolik durumlarında iyileşme görüldüğü belirtilmiştir [21].

2.2.2. Magnezyum, D Vitamini, Raşitizm ve Osteoporoz İlişkisi

Pek çok organın fizyolojik fonksiyonlarının yürütülmesinde D vitamini ile Mg arasındaki denge önemlidir. Sağlıklı kemik fonksiyonlarının sağlanması için D vitamini, kalsiyum ve fosfat dengesini düzenler. Bunun yanısıra iskelet kasları, kalp, dişler, kemikler ve diğer pek çok organ fizyolojik fonksiyonları için magnezyuma ihtiyaç duyar. D vitamininin aktif şekle dönüşmesi için de Mg gereklidir, bu da kalsiyum absorbsiyonu ve mekanizmasını, dolayısıyla normal paratiroit hormon fonksiyonlarını destekler [22]. 1,25-dihidroksi D vitamini bağırsaktan Mg absorbsiyonunu stimüle eder. Ayrıca Mg, D vitamininin transport proteinine bağlanmasında kofaktör olarak görev yapar. Hipomagnezemili raşitizmli hastaların D vitaminine direnç gösterdikleri görülmüştür [23]. Raşitizmli hastaların serum Mg düzeylerinin ölçülmesi ve düşük olanlara Mg takviyesi yapılması gereklidir. Yüksek dozda D vitamini üriner Mg atılımını artırır ve dolayısıyla Mg tutulumunun azalmasına neden olur [24]. Postmenopozal kadınlarda görülen hipermagnezemi tedavisinde östrojen kullanımı Mg düzeyinin normale dönmesini sağlar. İki yıl süren bir çalışmanın sonrasında Mg hidroksit alan bireylerde kemiklerde kırılmanın azaldığı ve kemik yoğunluğunun anlamlı olarak artığı görülmüştür [25].

2.2.3. Magnezyum ile Kardiyovasküler Hastalıklar Arasındaki İlişki

Magnezyum kalsiyum antagonisti olarak antihipertansif, antidisritmik, antienflamatuvar ve antikoagülan etkilerinden dolayı kardiyovasküler hastalıklardan korunmada ve bu hastalıkların tedavisinde önemli role sahiptir. ARIC (Topluluklarda Ateroskleroz Riski) adlı çalışmada 45-64

yaşları arasında 7887 kadın ve 6345 erkeğin serum Mg düzeyine bakılmış ve 12 yıl takipten sonra normal serum Mg düzeyine sahip olanların (≥ 0.88 mmol/L) ani kalp krizi sonucu ölüm riskinin Mg düzeyi düşük (≤ 0.75 mmol/L) bulunanlara göre %40 daha az olduğu saptanmıştır [26]. PREVEND (Renal ve Vasküler Son Basamak Hastalığının Önlenmesi) adlı çalışmada 20-75 yaş arası 7664 kişiyle çalışılmış ve idrar yoluyla düşük Mg atılımı olan kişilerde iskemik kalp hastalığı riskinin yüksek olduğu bulunmuştur [27]. Oral yolla Mg kullanımı doğal kalsiyum kanal blokörü olarak görev yapar, nitrik oksiti artırır, endotel bozukluğunu onarır ve vazodilatasyonu sağlar [28]. Mg eksikliğinde antihipertansif ajanlara direnç geliştiği bildirilmiştir [29]. Ciddi konjestif kalp yetmezliği bulunan bireyler Mg orotat kullandıklarında semptomlarda ve yaşam sürelerinde anlamlı iyileşmeler görülmüştür [30].

2.2.4. Magnezyum ile Astım İlişkisi

Astım hastalığında Mg'un rolü tam olarak anlaşılmamış olsa da düz kasların kasılmasını sağlayan kalsiyumu inhibe etmesinin yanısıra antienflamatuvar etkisi olduğu bilinmektedir [31]. Mg düzeylerindeki yetersizliğin bronkospazma neden olduğu görülmüştür [32]. Ciddi akut astım krizinde intravenöz yolla 2 g magnezyum sülfat kullanımının nefessiz kalma durumunu iyileştirdiği, ancak, nebülizörle verildiğinde hiçbir etki göstermediği bildirilmiştir [33].

2.2.5. Magnezyum ile Migren İlişkisi

Yaş aralığı 18-65 olan 81 hastada 12 hafta boyunca oral yolla 600 mg trimagnezyum disitrat takviyesinin migren sıklığını, süresini ve şiddetini %41 oranında azalttığı saptanmıştır. Plasebo verildiğinde ise bu oran %15.8 azalmıştır [34]. Migrenle Mg eksikliği arasında bir ilişki olduğunu anlamak doğrudan kan testleriyle pek mümkün olamamaktadır. Çünkü kandaki Mg düzeyi vücuttaki depolarının zayıf bir yansımasıdır. Bu nedenle bir başka çalışmada 40 hastada akut migren hastalığı sırasında iyonize Mg düzeyleri ölçülmüş ve %50'sinde 0.54 mmol/L altında saptanmıştır [35]. Düşük iyonize Mg'a sahip bireylere 1 g magnezyum sülfat intravenöz yolla verildiğinde 24 saat içerisinde hastaların %86'sında ağrının geçtiği, normal Mg düzeyine sahip olanlarda ise hastaların sadece %16'sında ağrının geçtiği görülmüştür [36]. Hem oral hem de intravenöz Mg tedavisi basit, güvenilir, ucuz ve iyi tolere edilebildiğinden migrende kullanılabilir. Yüksek dozlarda kullanıldığında ise diyare ve karın ağrısına neden olabilir.

2.2.6. Magnezyum ile Nörolojik Bozuklukların İlişkisi

Magnezyumun başlıca nörolojik fonksiyonlarından biri *N*-metil-d-aspartat (NMDA) reseptörüyle etkileşimi nedeniyle gerçekleşmektedir. Ayrıca NMDA reseptöründeki kalsiyum kanalını bloke eder. Düşük Mg düzeyleri glutamaterjik nörotransmisyonu güçlendirir, bu da oksidatif stres ve nöronal hücre ölümüne neden olur ve pek çok nörolojik ve psikiyatrik hastalığın oluşumunda etkilidir [37]. Hiperaktif çocuklarda Mg eksikliğine sıklıkla rastlanmakta ve Mg takviyesi ile bu

çocuklarda olumlu değişiklikler görülmektedir [38]. Multipl skleroz hastalarında Mg takviyesi ile yorgunluk belirtilerinin azaldığı görülmüştür [39]. Parkinson hastalığında alüminyum düzeyinin yükselmesi ve Mg düzeyinin düşmesi bu hastalığın patogenezinde etkilidir [40]. Mg'un antioksidan ve nöroprotektif özelliklerinden dolayı eksikliğinin Alzheimer hastalığında önemli bir risk faktörü olabileceği düşünülmektedir [41]. Hem düşük hem de yüksek Mg düzeylerinin demans riskini artırdığı bildirilmiştir [42].

2.2.7. Magnezyumun Kanserle İlişkisi

Mg alımındaki azalma sonucu hücreler arası Mg miktarı azalır, bu da Mg-ATP'yi azaltır. Kalsiyum kanalları (Transient Receptor Potential Melastatin Type 7: TRPM7) aktive olur ve hücre sayısındaki artış sonucu kanser oluşumu için gerekli ortam hazırlanmış olur. TRPM7 ekspresyonunun hepatom, pankreatik adenokarsinoma, mide kanseri ve göğüs kanseri dokusunda regülasyonunun arttığı bulunmuştur. Hücre çoğalmasında Mg'un etkisi yanında TRPM7 aracılığıyla Mg akışı tümör büyümesinde başlıca regülatördür. Ancak, prostat kanser hücreleriyle yapılan son çalışmalar TRPM7-aracılı kalsiyum alımının da tümör büyümesinde önemli role sahip olduğunu göstermişlerdir. Mg taşıyıcısı CNNM3'ün de insan meme kanseri dokusunda ekspresyonunun artığı görülmüştür. Hücre içi Mg konsantrasyonunun tümör büyümesi için yararlı olduğu çünkü Mg'un telomeraz ve protein fosfataz 1D gibi pek çok kanser ilişkili enzimleri regüle ettiği bilinmektedir. Düşük Mg şartlarında DNA onarım mekanizmaları yetersiz kalır ve oksidatif strese karşı DNA'nın koruyucu özelliğini ortadan kaldırılmış olur. Besinsel olarak düşük miktarda Mg alımıyla pek çok kanser türü riski ilişkilendirilmiştir. Epidemiyolojik çalışmalar kolon kanseri riski ile düşük Mg alımı arasında korelasyon saptamıştır. Düşük Mg alımının akciğer kanseri riskini de düşürdüğü bulunmuştur [43].

3. MAGNEZYUM FAZLALIĞI

Serum Mg konsantrasyonu 1.07 mmol/L'nin üzerinde olduğunda Mg fazlalığı yani hipermagnezemi görülür. Semptomatik hipermagnezemi magnezyum tuzlarının veya laksatifler ya da antiasitler gibi Mg içeren ilaçların aşırı tüketimi sonucu ya da renal fonksiyonların azalmasıyla meydana gelir. Orta düzeyde Mg artışı genellikle magnezyum sülfat infüzyonuyla oluşur ve hipotansiyon, deride kızarıklık, mide bulantısı ve kusmaya neden olmaktadır. Daha yüksek konsantrasyonlarda, nöromusküler disfonksiyon, hipotoni, arefleksi ve koma meydana gelir. Kalpte bradikardi, kalbin durması, atriyal fibrilasyon görülebilir. Derin tendon reflekslerindeki kayıp, hipermagnezemi teşhisi konulmasını sağlayabilir. Tedavi için öncelikle Mg alımı kesilmelidir, ardından kalsiyum glukonat verilir ve ilerleyen dönemlerde hemodiyaliz yapılır [13].

4. MAGNEZYUM KULLANIMINA BAĞLI OLARAK GELİŞEN YAN ETKİLER VE İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ

Mg takviyeleri iyi tolere edilse de diyare, mide bulantısı, kusma gibi gastrointestinal semptomlara neden olabilir. İntravenöz yolla normal dozun üstünde Mg alımı susuzluk, hipotansiyon, baş dönmesi, kas güçsüzlüğü, solunum depresyonu, kardiyak aritmi, koma ve ölüme neden olabilir.

Mg'un üriner atılımını azaltan ilaçlarla birlikte (glukagon, kalsitonin ve potasyum koruyucu diüretikler gibi) kullanımı, Mg düzeyini artırabilir. Oral Mg alımı aminoglikozidlerin, bifosfonatların, kalsiyum kanal blokörlerinin, florokinolonların, kas gevşeticilerin ve tetrasiklinlerin absorbsiyonunu etkileyebilir. Bu nedenle, Mg'un bu ilaçlarla kullanımına önemle dikkat edilmelidir. Renal yetmezliği olanlarda Mg alımı hipermagnezemi oluşumuna neden olabileceğinden kullanımından kaçınılmalıdır [6].

SONUÇLAR

Magnezyum canlı organizmalar için gerekli bir elektrolittir. DNA ve protein sentezi ile birlikte, enerji metabolizmasında rol oynayan pek çok enzimatik reaksiyonda kofaktör olarak görev aldığı gibi iyon kanallarının regülasyonunda da önemli rol oynar. Bağırsaklardan emilerek, böbrekler yoluyla vücuttan atılır. Mg eksikliği genetik olabildiği gibi besinlerle yeterli miktarda alınmaması ya da ilaç kullanımına bağlı olarak da oluşabilir. Ayrıca bazı hastalıklarda serum Mg konsantrasyonun azaldığı da belirtilmiştir. Mg eksikliği hipertansiyon, preeklampsi, aritmi, kalp yetmezliği gibi kardiyovasküler hastalıklar, diabetes mellitus, metabolik sendrom, kanser, astım, osteoporoz, migren ve raşitizm gibi hastalıklarda da etkilidir. Ayrıca Mg eksikliği olan kişilerde nörolojik semptomlar da daha sıklıkla görülmektedir. Bu hastalara Mg takviyesi yapılması çoğu zaman faydalı sonuçlar doğurmaktadır.

Mg konsantrasyonu pekçok hastalığın patofizyolojisinde önemli olduğundan düzeyinin tespit edilmesinin ve eksikliğinde yerine konulmasının hastalıkların tedavi sürecinde fayda sağlayacağı düşünülmektedir.

TEŞEKKÜR

Doç.Dr. Zehra Safi Öz'e bu derlemeyi okuyup, konu içeriklerinin düzenlenmesinde katkı sağladığı için teşekkür ederim.

KAYNAKÇA

[1] Schwalfenberg GK, Genuis SJ. The importance of magnesium in clinical healthcare Scientifica (Cairo). 2017; 2017: 4179326.

[2] Ko YH, Hong S, Pedersen PL. Chemical mechanism of ATP synthase. Magnesium plays a pivotal role in formation of the transition state where ATP is synthesized from ADP and inorganic phosphate. J Biol Chem. 1999; 274(41): 28853-28856.

[3] Kubota T, Shindo Y, Tokuno K, et al. Mitochondria are intracellular magnesium stores: investigation by simultaneous fluorescent imagings in PC12 cells. Biochim Biophys Acta. 2005; 1744(1): 19-28.

[4] Piovesan D, Profiti G, Martelli PL, et al. The human "magnesome": detecting magnesium binding sites on human proteins. BMC Bioinformatics. 2012; 13 Suppl 14: S10.

[5] Swaminathan R. Magnesium metabolism and its disorders. Clin Biochem Rev. 2003; 24(2): 47-66.

[6] Gröber U, Schmidt J, Kisters K. Magnesium in prevention and therapy. Nutrients. 2015; 7: 8199-8226.

[7] Zhang J, Tang L, Qi H, et al. Dual function of magnesium in bone biomineralization. Adv Healthc Mater. 2019; Oct 4: e1901030.

[8] Hartzell HC, White RE. Effects of magnesium on inactivation of the voltage-gated calcium current in cardiac myocytes. J Gen Physiol. 1989; 94(4): 745-767.

[9] Maguire ME, Cowan JA. Magnesium chemistry and biochemistry. Biometals. 2002; 15: 203–210.

[10] Vormann J. Magnesium: nutrition and homoeostasis AIMS Public Health. 2016; 3(2): 329–340.

[11] Erem S, Atfi A, Razzaque MS. Anabolic effects of vitamin D and magnesium in aging bone. J Steroid Biochem Mol Biol. 2019; 193: 105400.

[12] Wang W, Meng C, Ouyang Q, et al. Magnesemia: an independent risk factor of hypocalcemia after thyroidectomy. Cancer Manag Res. 2019; 11: 8135-8144.

[13] Jahnen-Dechent W, Ketteler M. Magnesium basics. Clin Kidney J. 2012; 5(Suppl 1): i3-i14.

[14] Kotlinska-Hasiec E, Makara-Studzinska M, Czajkowski M, et al. Plasma magnesium concentration in patients undergoing coronary artery bypass grafting. Ann Agric Environ Med. 2017; 24(2): 181-184.

[15] Tong GM, Rude RK. Magnesium deficiency in critical illness. J Intensive Care Med. 2005; 20(1): 3-17.

[16] Cruz K. JC, de Oliveira ARS, Pinto DP et al. Influence of magnesium on insulin resistance in obese women. Biological Trace Element Research. 2014; 160(3): 305–310.

[17] Guerrero-Romero F, Rodríguez-Morán M. Magnesium improves the beta-cell function to compensate variation of insulin sensitivity: double-blind, randomized clinical trial. Eur J Clin Invest. 2011; 41(4): 405-410.

[18] Larsson SC, Wolk A. Magnesium intake and risk of type 2 diabetes: a meta-analysis. Journal of Internal Medicine. 2007; 262(2): 208–214.

[19] Kim DJ, Xun P, Liu K, et al. Magnesium intake in relation to systemic inflammation, insulin resistance, and the incidence of diabetes. Diabetes Care. 2010; 33(12): 2604-2610.

[20] Barragán-Rodríguez L, Rodríguez-Morán M, Guerrero-Romero F. Efficacy and safety of oral magnesium supplementation in the treatment of depression in the elderly with type 2 diabetes: a randomized, equivalent trial. Magnes Res. 2008; 21(4): 218-223.

[21] Ford ES, Li C, McGuire LC, et al. Intake of dietary magnesium and the prevalence of the metabolic syndrome among U.S. adults. Obesity (Silver Spring). 2007; 15(5): 1139-1146.

[22] Brown RB, Haq A, Stanford CF, et al. Vitamin D, phosphate, and vasculotoxicity. Can J Physiol Pharmacol. 2015; 93(12): 1077-1082.

[23] Swaminathan R. Magnesium metabolism and its disorders. Clin Biochem Rev. 2003; 24(2): 47-66.

[24] Hardwick LL, Jones MR, Brautbar N, et al. Magnesium absorption: mechanisms and the influence of vitamin D, calcium and phosphate. J Nutr. 1991; 121(1): 13-23.

[25] Deng X, Song Y, Manson JE, et al. Magnesium, vitamin D status and mortality: results from US National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2001 to 2006 and NHANES III. BMC Med. 2013; 11: 187.

[26] Peacock JM, Ohira T, Post W, et al. Serum magnesium and risk of sudden cardiac death in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. Am Heart J. 2010; 160(3): 464-470.

[27] Joosten MM, Gansevoort RT, Mukamal KJ, et al. PREVEND Study Group. Urinary magnesium excretion and risk of hypertension: the prevention of renal and vascular end-stage disease study. Hypertension. 2013; 61(6): 1161-1167.

[28] Houston M. The role of magnesium in hypertension and cardiovascular disease. J Clin Hypertens (Greenwich). 2011; 13(11): 843-847.

[29] Ryan MP, Brady HR. The role of magnesium in the prevention and control of hypertension. Ann Clin Res. 1984;16 Suppl 43: 81-88.

[30] Stepura OB, Martynow AI. Magnesium orotate in severe congestive heart failure (MACH). Int J Cardiol. 2009; 134(1): 145-147.

[31] Kumasaka D, et al. MgSO4 relaxes porcine airway smooth muscle by reducing Ca2+ entry. Am. J. Physiol. 1996; 270: L469–L474.

[32] Spivey WHSE, Levin RM. Effect of magnesium chloride on rabbit bronchial smooth muscle. Ann. Emerg. Med. 1990; 19: 1107–1112.

[33] Goodacre S, Cohen J, Bradburn M, et al. The 3Mg trial: a randomised controlled trial of intravenous or nebulised magnesium sulphate versus placebo in adults with acute severe asthma. Health Technol Assess. 2014; 18(22): 1-168.

[34] Peikert A, Wilimzig C, Köhne-Volland R. Prophylaxis of migraine with oral magnesium: results from a prospective, multi-center, placebo-controlled and double-blind randomized study. Cephalalgia. 1996; 16(4): 257-263.

[35] Mauskop A, Altura BT, Cracco RQ, et al. Intravenous magnesium sulphate relieves cluster headaches in patients with low serum ionized magnesium levels. Headache. 1995; 35: 597–600.

[36] Mauskop A, Altura BT, Cracco RQ, et al. Intravenous magnesium sulfate rapidly alleviates headaches of various types. Headache. 1996; 36: 156–160.

[37] Kirkland AE, Sarlo GL, Holton KF. The Role of Magnesium in Neurological Disorders. Nutrients. 2018; 10(6): 730.

[38] Hariri M, Azadbakht L. Magnesium, iron, and zinc supplementation for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder: a systematic review on the recent literature. Int J Prev Med. 2015; 6: 83.

[39] Pommerich UM, Brincks J, Christensen ME. Is there an effect of dietary intake on MS-related fatigue? A systematic literature review. Mult Scler Relat Disord. 2018; 25: 282-291.

[40] Yasui M, Kihira T, Ota K. Calcium, magnesium and aluminum concentrations in Parkinson's disease. Neurotoxicology. 1992; 13: 593–600.

[41] Veronese N, Zurlo A, Solmi M, et al. Magnesium Status in Alzheimer's Disease: A Systematic Review. Am J Alzheimers Dis Other Demen. 2016; 31(3): 208-213.

[42] Kieboom BCT, Licher S, Wolters FJ, et al. Serum magnesium is associated with the risk of dementia. Neurology. 2017; 89(16): 1716-1722.

[43] de Baaij JH, Hoenderop JG, Bindels RJ. Magnesium in man: implications for health and disease. Physiol Rev. 2015; 95(1): 1-46.

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE İLAÇ VE TIBBİ CİHAZ KURUMU

DERLEME MAKALESİ

Türk Farmakope Dergisi 2019, 4(4): 67-80
© Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu 2019

İMMÜNO-ONKOLOJİ İMMÜN KONTROL NOKTALARINI HEDEF ALAN MONOKLONAL ANTİKORLAR VE TEDAVİDE KULLANIMLARI

Nur TUĞUTLU, Damla DAMAR ÇELİK, Berna ÖZBEK ÇELİK*
İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Mikrobiyoloji ABD, 34116, Beyazıt-İstanbul.
elmek*: berna.ozbek@istanbul.edu.tr

Geliş tarihi: 02.10.2019 / Kabul tarihi: 11.11.2019

ÖZET

İmmüno-onkolojik tedavi, kanserle savaşmak üzere bağışıklık sistemini tetikleyen, güçlendiren ve yeniden düzenleyen tedavi yöntemidir. İmmün kontrol noktalarını hedef alan monoklonal antikorlar, T-hücrelerinin etkinliğini artırarak tümörün seçici bir şekilde tanınmasını, stabilize ve pasifize edilmesini sağlar. Araştırmalar, tümör hücresi gelişiminin, konağın bağışıklık sistemini baskılayan bazı doğal hücresel yapılar ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu yapılar Sitotoksik T-Lenfosit Antijen-4 (CTLA-4), Programlanmış Ölüm Antijeni-1 (PD-1) ve Programlanmış Ölüm Antijeni Ligandı-1 (PD-L1) moleküllerdir ve normal şartlarda T-hücre aktivasyonunun aşırı derecede olması durumunda organlara verilecek zararı ve otoimmün reaksiyonları önleyen immün sistemin doğal frenleme mekanizmalarıdır. Ancak bu mekanizma kanser gelişiminin de lehine işleyerek, tümör hücrelerinin gözden kaçmasına ve çoğalmasına neden olur. İmmüno-onkolojik tedavi burada etkisini gösterir ve immün kontrol noktalarını hedef alan monoklonal antikorlar ile fren mekanizmasını ortadan kaldırarak T-hücre aktivasyonunun devamını ve etkin bir anti-tümöral yanıtın oluşmasını sağlar. Çalışmamızda; immün kontrol noktalarını hedef alan monoklonal antikorların etki mekanizmaları, yan etkileri, tedavide onaylı ve klinik faz çalışmaları devam eden ajanlar, bu ajanların farklı tümör tiplerindeki etkinlikleri ve geliştirilmekte olan yeni immün kontrol noktaları ile ilgili literatür çalışmaları taranarak derlenmiştir.

Anahtar kelimeler: CTLA-4, İmmün kontrol noktaları, Kanser, Monoklonal antikor, PD-1/PD-L1.

IMMUNO-ONCOLOGY-MONOCLONAL ANTIBODIES TARGETING IMMUNE CHECKPOINTS and THEIR USE IN TREATMENT

ABSTRACT

Immuno-oncologic treatment is a treatment method that stimulates, strengthens and re-arranges the immune system in order to fight cancer. Monoclonal antibodies targeting immune checkpoints selectively recognize, stabilize and pacify the tumour by strengthening the T-cell activation. In researches, it is seen that tumour cell development is related with certain natural cellular structures which suppress immune system. Such structures are Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein-4 (CTLA-4), Programmed Cell Death-1 Antigen (PD-1) and Programmed Cell Death Ligand-1 (PD-L1) molecules and under normal circumstances are the natural brake mechanisms of immune system that prevent damage to the organs and autoimmune reaction where T-cell activation is excessive. However, such mechanism operates in favour of cancer development as well, causing tumour cells to be missed and to increase. This is where immuno-oncology treatment makes an effect and through immune checkpoint regulator monoclonal antibodies, eliminates the brake system and ensures continuity of T-cell activation and formation of an effective anti-tumour response. In our study; literature studies regarding action mechanisms of monoclonal antibodies targeting immune checkpoints, their side effects, approved agents used in treatment and agents whose clinical phase studies are in progress and their effects on different tumour types and new immune control checkpoints that are being developed are searched and reviewed.

Keywords: CTLA-4, Immune checkpoints, Cancer, Monoclonal antibody, PD-1/PD-L1.

1. GİRİŞ

İmmün kontrol noktalarını hedef alan monoklonal antikorlar uygulanarak yapılan immüno-onkolojik tedavi, vücudun savunma hücreleri olan T-hücrelerinin etkinliğinin arttırılmasına dayanan ve bu suretle kanser hücrelerinin yok edilmesini sağlayan tedavi yöntemidir [1,2]. Normal şartlarda bağışıklık sisteminde T-hücre aktivasyonu sağlandıktan sonra immün yanıtın aşırıya kaçıp, otoimmün olaylara neden olmaması için T-hücreleri üzerinde frenleme mekanizmasıyla görev yaparak immün sistemi baskılayan immün kontrol noktaları bulunmaktadır. Yapılan araştırmalar, bu noktaların tümör hücresi gelişimiyle ilişkili olduğunu göstermiştir. İmmün sistemi baskılayan inhibitör immün kontrol noktaları; Sitotoksik T-Lenfosit Antijen-4 (CTLA-4), Programlanmış Ölüm Antijeni-1 (PD-1) ve Programlanmış Ölüm Antijeni Ligandı-1 (PD-L1) noktalarıdır. İmmün kontrol noktalarını inhibe eden immüno-onkolojik tedavi ajanlarının anti-tümöral etkinlikleri, klasik kanser tedavi ajanlarınkinden farklı olup, yanıt daha yavaş gelişmekte ve bazı hastalarda ilk dozlarda radyolojik ve klinik progresyon gözlendiği rapor edilmektedir [3]. Kanser tedavisinde, immün kontrol noktalarını hedef alan immünoterapi ajanlarına toleransın klasik tedavi ajanlarına (örn. kemoterapötikler) oranla

daha iyi olduğu rapor edilmektedir [4]. Oluşan yan etkiler genel olarak immün sistemin uyarılmasıyla oluşan ve otoimmün olayların artışı şeklinde görülen reaksiyonlardır [5]. İmmün kontrol noktası inhibitörleri olan anti-CTLA-4 ve anti-PD-1/PD-L1 monoklonal antikorları monoterapi şeklinde uygulandığı gibi, birbirlerinin etkisini tamamlayan kombine tedaviler şeklinde de uygulanmakta ve klinik çalışmalarda anti-tümöral yanıtta artış ve daha yüksek sağkalım oranları gözlenmektedir [6].

Bu derlememizde immün sistemin kontrol noktalarını hedef alan monoklonal antikorların kanser tedavisindeki yeri ve önemi, gelişmeleri ve birçok merkezde devam eden klinik çalışmaları anlatılacaktır.

2. KANSER TEDAVİSİNDE İMMÜNOTERAPİ VE TARİHSEL GELİŞİMİ

Kanser dünyada en sık rastlanan ölüm nedenlerinden biridir. Vücutta bir hücre grubunun anormal hücre büyümesi ve bölünmesi sonucunda aşırı ve kontrolsüz çoğalması ve bu hücrelerin vücudun diğer bölümlerine yayılması (metastaz) şeklinde oluşur. Günümüzde kanser tedavisinde kullanılan belli başlı yöntemler (a) cerrahi girişim, (b) kemoterapi, (c) radyoterapi ve (d) immünoterapidir. İmmünoterapi diğer yöntemlerin yanında daha yeni ve sürekli geliştirilen bir tedavi şekli olarak klinikte yerini almıştır [7].

Normal şartlarda yaşam boyunca insan vücudunda oluşan kanser hücreleri, bağışıklık sistemi tarafından algılanarak 7 basamaklı doğal bir döngüden oluşan “Kanser İmmün Siklüsü” tarafından ortadan kaldırılırlar. Vücudu kanser gelişimine karşı koruyan bu siklüsün basamakları aşağıda gösterilmektedir [8]:

1. İmmünojenik veya nekrotik hücre ölümü sonucunda tümör spesifik neoantijenlerin ortaya çıkması
2. Açığa çıkan tümör spesifik neo-antijenlerin, lenf nodlarında antijen sunan hücreler (ASH) tarafından fagositoz ile hücre içine alınarak T-lenfositlerine sunulması
3. ASH yüzeyindeki ana histouyumluluk kompleksi (MHC) ile T-lenfositlerindeki T-hücre reseptörü (TCR) etkileşmesi ve ASH yüzeyi ligandı B7 ile T-hücre yüzeyinde bulunan kostimülatör molekül CD28 etkileşmesi. Bu iki sinyal mekanizması sonucunda T-hücre aktivasyonunun ve anti-tümöral bağışık yanıtın başlaması
4. Lenf nodlarında aktive olan efektör T-lenfositlerin tümör dokusuna taşınması
5. T-lenfositlerin, tümör mikroçevresinde (Tümör mikroçevresi; tümör hücreleri, tümöre infiltre immün hücreler ve stromal hücrelerden oluşur) yoğunlaşarak tümöre sızması (infiltrasyon)
6. Efektör T-lenfositlerinin kanser hücresini tanıyarak bağlanmaları
7. T-lenfositleri tarafından kanser hücresinin öldürülmesi

Ancak, kanser immün siklüsünün herhangi bir aşamasında meydana gelen bir zayıflık, kanser hücrelerinin bağışıklık sisteminden kaçarak çoğalmalarına ve sonucunda tümör oluşuma neden olur.

Kanser tedavisinde immünoterapi, kanserle savaşmak üzere bağışıklık sisteminin güçlendirilmesi esasına dayanan tedavi şekli olup, tarihsel gelişimi araştırıldığında, en eski tedavi yöntemlerinden biri olduğu görülmektedir. Bakteri toksinlerinin immünolojik etkisinden faydalanarak bağışıklık sistemini güçlendirmek suretiyle kanseri tedavi etme fikri kemoterapi ve radyoterapiden önce keşfedilmiş ve bu yöntem 1890'lı yıllarda Dr. William B. Coley tarafından ileri evre kanserlerin tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. 1900'lü yılların başında önce radyoterapi ve daha sonra da kemoterapinin keşfi, immünoterapinin 20. yüzyılın ortalarına kadar önemini yitirmesine sebep olmuştur. Ancak ileri evre ve nüks sorununa maruz kalmış kanser hastalarında, sitotoksik terapi ajanlarının (kemoterapi) etkisiz kalması ve kanser hücrelerinin tedaviler karşısında mutasyona uğrayarak direnç kazanması şeklinde görülen yetersizlikler, araştırmacıları yeni tedavilere yöneltmiştir. Bu durumun sonucu olarak, modern kanser immünoterapisi 20. yüzyılın ikinci yarısından itibaren geliştirilen çeşitli tedavi mekanizmaları ile klinikte yerini almaya başlamıştır [9].

2.1. İmmüno-Onkoloji ve İmmün Kontrol Noktalarını Hedef Alan Monoklonal Antikorların Geliştirilmesi

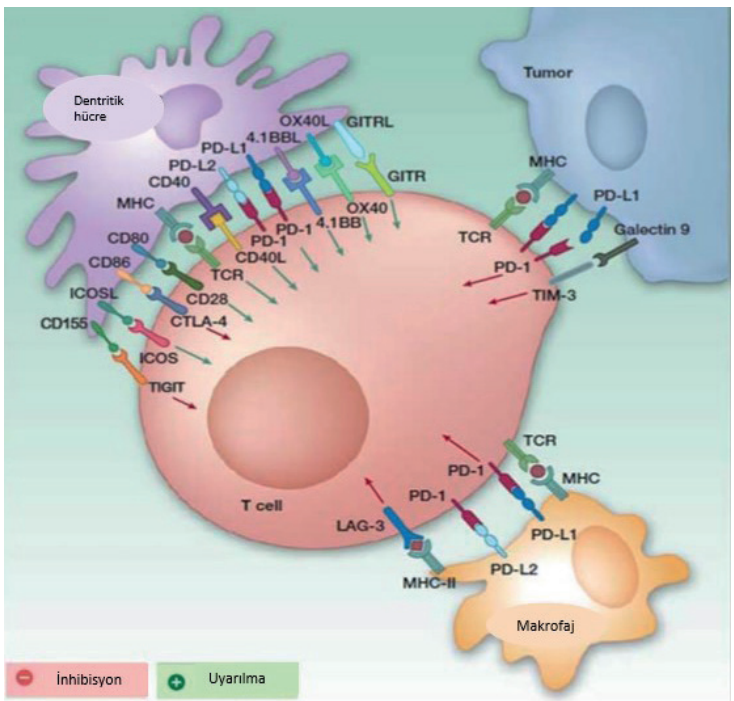
Kanserde immünoterapinin bir alt disiplini olan immüno-onkolojik tedavi, kanserle savaşmak üzere vücudun savunma hücreleri olan T-hücrelerinin etkinliğinin arttırılmasına dayanan, bağışıklık sistemini tetikleyen, güçlendiren ve yeniden düzenleyen tedavi yöntemidir. İmmüno-onkolojide immün sistemin kontrol noktalarını hedef alan monoklonal antikorlar, sistemin doğal fren mekanizmalarını ortadan kaldırarak, T-hücrelerinin etkinliğinin arttırılmasını ve bu suretle, aktif T-hücrelerinin kanser hücrelerini seçici bir şekilde tanıyarak tümörü stabilize ve pasifize etmesini ve etkin bir anti-tümöral yanıtın oluşmasını sağlarlar. 1990'larda, bağışıklık sisteminin en önemli hücreleri olan T-hücrelerinin üzerinde bulunan CTLA-4 molekülü, Prof. J. Allison'ın ilgisini çekmiş ve arkadaşlarıyla birlikte araştırmalarını bu molekül üzerine yoğunlaştırmıştır. Bu molekülün, T-hücrelerinin aktivasyonunu frenleyerek, bağışıklık sistemini kansere karşı susturduğunu kanıtlamışlardır [10]. İlk olarak, CTLA-4 molekülünü hedef alan anti-CTLA-4 ajanlar tedaviye girmiş ve örnek olarak son derece agresif bir cilt kanseri türü olan malign melanomada ileri evrede birçok hastanın yaşam süresini uzatmıştır. Bu başarıdan sonra bağışıklık sisteminin aktivasyonunda ve güçlendirilmesinde PD-1 ve PD-L1 moleküllerinin önemi ortaya konmuştur. Ayrıca bu noktaları bloke eden anti-PD-1/PD-L1 ajanlar çeşitli kanser türlerinde tedavide kullanılmaya başlanmıştır [11].

2.2. T-Hücre Aktivasyonunu Frenleyen İmmün Sistem Kontrol Noktaları ve Etki Mekanizmaları

T-hücre aktivasyonu, inhibitör ve stimülatör sinyal yolaklarını içeren oldukça kompleks bir süreçtir. Normal şartlarda, bağışıklık sisteminde T-hücre aktivasyonu sağlandıktan sonra aşırı immün yanıtın organlara vereceği zararı ve oluşabilecek otoimmün olayları önlemek

amacıyla T-hücreleri üzerinde frenleme mekanizmasıyla görev yaparak immün sistemi baskılayan immün kontrol noktaları bulunmaktadır. Ancak immün sistemin baskılanması, tümör hücrelerinin de gözden kaçmasına ve çoğalmasına neden olmaktadır [6].

Yeni kontrol noktaları üzerinde araştırmalar devam etmekle birlikte, günümüzde önemli olan ve hedef alınarak monoklonal antikorların geliştirilmiş olduğu immün kontrol noktaları: CTLA-4, PD-1 ve PD-L1 moleküllerdir (Şekil 1). CTLA-4 molekülü, İmmünglobulin Süperailesi'ne (Immuneglobulin Superfamily, IgSF) ait protein yapısında bir reseptör olup, aktive olmuş T-hücrelerinde etkinlik gösteren birinci immün kontrol noktasıdır [12]. Sağlanan aktivasyon belirli bir düzeye gelince, immün yanıtın gereğinden fazla uzamasını ve vücuda zarar verecek otoimmün reaksiyonların oluşumunu önlemek amacıyla T-hücrelerinde bulunan CTLA-4 molekülünün ekspresyonu artarak hücre yüzeyine taşınır ve CD28 molekülüyle yarışarak ASH yüzeyindeki B7 molekülüne bağlanır [13]. Bu suretle CTLA-4 molekülü immün yanıtta inhibitör rolü oynayarak T-hücre aktivasyonunu frenlemiş olur. PD-1 molekülü, IgSF'ye ait protein yapısında diğer bir reseptör olup, aktif T-hücreleri, B hücreleri ve ASH yüzeyinde bulunan bir kontrol noktasıdır [14]. T-hücre aktivasyonu sağlandıktan sonra, aşırı immün yanıtı frenlemek amacıyla ASH ve tümör hücresi yüzeyinde bulunan PD-L1/L2 ligandlarına bağlanır ve bu suretle T-hücre aktivasyonu inhibe edilmiş olur [6]. PD-L1 molekülü, PD-1'in ligandı olup, immün sistemi baskılamada önemli rol oynayan diğer bir membran proteinidir. T-hücre aktivasyonu sonucunda salınan Interferon-Gama (IFN-Gama) gibi sitokinlerin etkisiyle tümör hücreleri, tümörü infiltre eden immün hücreler ve çeşitli periferal hücreler üzerinde ekspresyonu artan bir kontrol noktasıdır. PD-1 ve B7-1 moleküllerine bağlanarak, T-hücre aktivasyonunu bloke eder [15].



Şekil 1. İmmuno onkolojik kontrol proteinleri [16].

2.3. İmmün Sistemin Kontrol Noktalarını Hedef Alan Monoklonal Antikorlar ve Etki Mekanizmaları

İmmüno-onkolojik tedavi, immün kontrol noktalarını hedef alan monoklonal antikorlar ile immün sistemin fren mekanizmasını ortadan kaldırarak, T-hücre aktivasyonunun güçlenmesini sağlar. Günümüzde immün kontrol noktası inhibitörü olarak kullanılan monoklonal antikorlar şunlardır [17]:

1. CTLA-4 inhibitörü monoklonal antikorlar
2. PD-1 inhibitörü monoklonal antikorlar
3. PD-L1 inhibitörü monoklonal antikorlar

CTLA-4 inhibitörü monoklonal antikorlar, immün kontrol noktası olan CTLA-4'ü bloke ederek, CTLA-4'ün B7 reseptörüne bağlanmasını engeller ve bu suretle immün sistemin fren mekanizmasını ortadan kaldırırlar [17]. PD-1 ve PD-L1 inhibitörü monoklonal antikorlar, benzer mekanizma ile immün kontrol noktaları olan PD-1 ve PD-L1 moleküllerini bloke ederek, bu moleküllerin birbirleriyle etkileşmesine engel olurlar [6].

2.4. İmmün Kontrol Noktaları Üzerinden Etki Gösteren İmmünoterapi Ajanları, Tedavide Kullanımları ve Klinik Çalışmalar

İmmün kontrol noktalarını bloke eden monoklonal antikorlar genel olarak kanserin erken evrelerinde kullanılmayıp, metastaz yapmış kanser vakalarında, kemoterapi görmüş ve nüks sorununa maruz kalmış hastalarda kullanılmaktadır [18]. Kullanıldığı alanlar, ileri evre veya metastatik malign melanoma, malign mezotelyoma, küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK), renal hücreli karsinom (RHK), skuamöz hücreli baş-boyun kanseri (SHBBK), üretelyal karsinom ve lenf kanserleridir [19]. Ayrıca bağırsak, mide, meme, prostat ve diğer kanser türlerinde yapılan çalışmalar hızla devam etmektedir ve umut vericidir [18]. İmmün kontrol noktası inhibitörü olan immünoterapi ajanlarının anti-tümöral etkinlikleri ve gözlenen yanıt tabloları diğer kanser tedavi ajanlarından (kemoterapi gibi) farklıdır [1]. Bu ajanlarla tedavide yanıt daha yavaş gelişmekte ve bazı hastalarda ilk aylarda yoğun inflamatuar yanıt nedeniyle radyolojik ve klinik progresyon gözlenmekte ve tedavi etkinliğini daha sonraki aylarda göstermeye başlamaktadır [6]. İmmünoterapi ajanları ile yapılan çalışmalar sonucunda immün ilişkili yanıt kriterleri hazırlanmış ve buna göre dört farklı yanıt şekli tanımlanmıştır. Bu yanıt şekilleri şöyledir [3] ;

1. Yeni lezyon gelişimi olmaksızın başlangıç lezyonlarının gerilemesi,
2. Toplam tümör yükünde yavaş ve istikrarlı bir azalmanın görüldüğü stabil hastalık,
3. Toplam tümör yükündeki artışı takiben görülen immün yanıt,
4. Yeni lezyon çıkışına eşlik eden klinik yanıt görülmektedir. Bütün bu yanıt şekillerinin tamamı uzamış sağkalımla ilişkili bulunmuştur.

Önümüzdeki yıllarda immüno-onkolojik tedavilerin klinikte daha önemli bir yer alacağı öngörülmektedir. İlaç şirketlerinin immün kontrol noktalarını hedef alan immünoterapi ajanları üzerinde AR-GE çalışmaları hızla devam etmektedir. Geliştirilen ajanlardan bazıları Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onaylı olup klinikte tedavide kullanılmaktadır [20].

Çalışmamızda ele alarak derlediğimiz immün kontrol noktaları üzerinden etki gösteren ajanlar (onaylı veya henüz onay almamış) şunlardır [6, 21]:

2.4.1. İpilimumab

İmmün kontrol noktası modülatörü olarak dünyada ilk ruhsat alan immünoterapi ajanıdır. İmmünglobulin G1 (IgG1) yapısında, CTLA-4 inhibitörü insan monoklonal antikoru olan İpilimumab, 2011 yılında dirençli veya ileri evre metastatik malign melanomada FDA onayı ve Avrupa İlaç Ajansı (EMA) onayı alarak klinikte kullanılmaya başlanmıştır. İpilimumab, metastatik melanomada genel sağkalımı uzatarak başarı sağlamış ve malign melanoma tedavisinde adeta yeni bir çığır açmıştır [6, 22].

2.4.2. Nivolumab

IgG4 yapısında, PD-1 inhibitörü insan monoklonal antikorudur. İleri evre malign melanomanın tedavisinde 2014'te FDA ve EMA onayı alarak klinikte kullanıma girmiştir [23]. Bu ajanın en önemli avantajı, tüm KHDAK türlerinde etkili olmasındadır. KHDAK Amerikan Kanser Derneği tarafından, en sık görülen akciğer kanseri tipi olarak tanımlanmıştır ve akciğer kanseri vakalarının % 85-90'ını oluşturur [24]. Metastatik melanomalı hastalarda Nivolumab-İpilimumab kombinasyon tedavisi, İpilimumab-plasebo kombinasyonuyla karşılaştırılmış ve Nivolumab-İpilimumab kombinasyon kolunda toplam yanıt oranı % 61 iken, diğer kolda yanıt % 11 olarak izlenmiştir [6]. Elde edilen sonuç, metastatik melanomada Nivolumab-İpilimumab kombine tedavisinin daha etkin bir anti-tümöral yanıt oluşturduğunu göstermiş ve tedavide kombine şekilde kullanılmaya başlanmıştır [25].

2.4.3 Pembrolizumab

IgG4 yapısında, PD-1 inhibitörü insan monoklonal antikorudur. İleri evre malign melanomaya karşı geliştirilmiş, FDA tarafından "çığır açan ürün" kategorisinde değerlendirilmiş ve hızlandırılmış onaya tabi tutularak 2014'te metastatik melanoma, 2015'te ileri evre ve metastatik KHDAK, 2016'da tekrarlayan veya metastatik SHBBK'da ve 2017'de Hodgkin Lenfoma tedavisinde FDA'den onay almıştır [26].

2.4.4. Tremelimumab

IgG2 yapısında CTLA-4 inhibitörü insan monoklonal antikorudur. Nisan 2015'te malign mezotelyoma tedavisinde FDA tarafından "Orphan Drug" (ABD'de 200.000'den az bireyde

görülen hastalıklara karşı geliştirilen ilaçlar) olarak kabul edilmiştir [27]. Henüz FDA onayı bulunmamaktadır. Tremelimumab ile yapılan çalışmalarda monoterapide sağkalım oranlarının düşük olduğu gözlendiğinden, faz çalışmalarına kombinasyon tedavileri şeklinde devam edilmektedir [28].

2.4.5. Pidilizumab

IgG1 yapısında PD-1 inhibitörü insanlaştırılmış monoklonal antikorudur [29]. Artrit, hepatit, pnömonit gibi yönetilebilir yan etkiler ile genel olarak anti-tümöral yanıt derecesi % 6 olarak izlenmiştir [30]. Melanomada Nivolumab ve Pembrolizumab'a göre daha zayıf bir anti-tümör yanıt oluşturmakla birlikte, 1 yıllık sağkalım yüzdesi Nivolumab ile benzer seviyede % 62 olarak saptanmıştır. Henüz FDA onaylı olmayıp, çeşitli kanser türlerinde monoterapi ve kombine tedavi şeklindeki klinik faz çalışmaları devam etmektedir [30].

2.4.6. Atezolizumab

IgG1 yapısında PD-L1 inhibitörü insan monoklonal antikorudur. 2016'da ileri evre veya metastatik üretelyal karsinom (mesane kanseri) ve ardından platin bazlı tedavi sırasında veya sonrasında ilerlemiş veya metastatik KHDAK tedavisinde FDA onayı almıştır [31]. Atezolizumab, birinci basamak tedavide platin bazlı kemoterapi ajanlarının kullanımı sırasında veya sonrasında ilerlemiş veya metastatik üretelyal karsinomlu hastalarda kullanılmaktadır [26].

2.4.7. Avelumab

IgG1 yapısında PD-L1 inhibitörü insan monoklonal antikorudur. Nadir görülen, agresif bir cilt kanseri türü olan metastatik Merkel Hücreli Karsinom (MHK) tedavisinde, 2016'da FDA tarafından "Orphan Drug" olarak kabul edilerek, erken erişim programına ve öncelikli değerlendirmeye alınmış ve Mart 2017'de FDA onayı almıştır. Metastatik üretelyal karsinomda da 2017 başında öncelikli değerlendirmeye alınmıştır [32].

2.4.8. Durvalumab

IgG1 yapısında, PD-L1 inhibitörü insan monoklonal antikorudur. Platin bazlı kemoterapi ajanlarıyla tedavi sırasında veya sonrasında ilerlemiş veya metastatik üretelyal karsinomda (mesane kanseri) 1 Mayıs 2017'de hızlandırılmış FDA onayı almıştır [33]. Monoterapi ve çoğunlukla Tremelimumab ile beraber kombine tedavi şeklinde değişik kanser türlerinde 30'un üzerinde klinik çalışma yürütülmektedir. [34].

2.5. Kombinasyon Tedavileri

Anti-CTLA-4 monoklonal antikorlarıyla yapılan tedavilerde küçümsenmeyecek bir başarı sağlanmışsa da, daha seçici moleküller ile daha yüksek anti-tümöral yanıt ve daha düşük yan

etki hedeflenerek çalışmalar derinleştirilmiş ve araştırmalar sonucunda geliştirilen anti-PD-1/PD-L1 monoklonal antikorlarının da kanser tedavisinde iyi sonuçlar verdiği gözlenmiştir [13, 35]. Öncelikle malign melanoma, KHDAK, RHK, mesane kanseri ve malign mezotelyomada dikkat çekici sonuçlar alınmıştır. İmmüno-onkolojik tedavilerde başlangıç yanıt oranı düşük olmakla birlikte, özellikle bazı hasta gruplarında uzun vadede kalıcı fayda sağlanırken, kemoterapi ve radyasyon gibi geleneksel kanser tedavilerinde hızlı yanıtlar elde edilmekte, ancak bu yanıtlar uzun süre kalıcı olmamaktadır [36]. Bunun yanı sıra immünoterapinin özgül bir tedavi şekli olması nedeniyle, kemoterapi ve radyasyon tedavisinden farklı olarak hastaya zarar vermeden tümörün yok edilmesi amaçlanmaktadır [37]. Bu durumda, immünoterapi ve diğer klasik tedavi ajanlarının birlikte kullanıldığı kombinasyon tedavilerinin yüz güldürücü sonuçlar vereceği öngörülmekte ve yapılan çalışmalar da bu düşünceyi desteklemektedir [38]. Önemli bir husus da kemoterapi veya radyoterapi gibi tedavilerde, tümör hücreleri öldürüldüklerinde, genetik içeriklerini vücuda salarlar ve bağışıklık sistemi bu ürünleri temizler. Bu durum, tümör antijenitesinin artmasına ve tümörün bağışıklık sistemi tarafından daha kolay tanınmasına yardımcı olduğundan, diğer geleneksel tedaviler immünoterapinin tamamlayıcısı olarak düşünülmektedir [6].

2.6. İmmün Kontrol Noktalarını Hedef Alan Tedavilerde Yan Etkiler

İmmün kontrol noktası inhibitörü ajanlarla yapılan immüno-onkolojik tedavilerde genel olarak izlenen yan etkiler, immün sistemin uyarılmasıyla oluşan reaksiyonlardır. İzlenen yan etkiler, sıklıkla otoimmün olayların artışı şeklinde görüldüğünden, klinikte diğer kanser tedavilerinden farklı bir yan etki takibi yapılması gerekmektedir. Ayrıca, nadir de olsa, immün ilişkili toksisite gibi ciddi yan etkiler ve infüzyon reaksiyonları da gözlenebilir [17]. İmmüno-onkolojik tedavi ajanlarının tolere edilebilirliğinin, kemoterapi ajanlarından çok daha iyi olduğu gözlenmektedir. Örneğin, kemoterapide görülen saç dökülmesi, kemik iliği baskılanması ve ciddi anemi tabloları gibi yan etkiler immünoterapide görülmemektedir [39]. Ayrıca, halsizlik, iştahsızlık, diyare, ateş, idrar yolları enfeksiyonu ve kas-eklem ağrıları gibi istenmeyen etkiler de görülebilmektedir [40]. Hafif ve orta şiddetteki yan etkilerde, tedaviye bir hafta ara verilmesi ve yan etkiler tamamen ortadan kalktıktan sonra tekrar başlanması önerilmektedir. Eğer şikayetler tamamen yok olmadı ise, tedavinin yanı sıra kortikosteroid (0.5 mg/kg/gün dozu) başlanabilir [25]. İmmün ilişkili toksisite şeklinde görülen ciddi yan etki durumlarında ise ilacın kesilmesi gerekebilir [6]. Hastaların geneline bakıldığında, gerektiğinde kortikosteroid kullanımı ve dikkatli bir takip ile yan etkilerin yönetimi mümkün olabilmektedir. Yan etki olmadığı sürece, tedavilerin etkinliği ile ters düşeceğinden, kortikosteroid kullanılması uygun görülmemektedir [17].

2.7. İmmüno-Onkolojide İmmün Kontrol Noktaları Üzerinde Yapılan Yeni Çalışmalar ve Gelişmeler

Anti-CTLA-4 ve anti-PD-1/PD-L1 monoklonal antikorlarıyla geliştirilen tedaviler özellikle bazı kanser türlerinde anlamlı bir anti-tümöral yanıt sağlamış olsalar da, tedaviye yanıt vermeyen veya az yanıt veren kanser türleri de mevcuttur. Bu nedenle, daha etkin ve seçiciliği yüksek tedaviler amaçlanarak, immün kontrol noktaları üzerindeki araştırmalar ve yeni moleküllerin arayışı devam etmektedir [41]. Örneğin, Lenfosit Aktivasyon Geni-3 (LAG-3), T-Hücre İmmünglobulin ve Mussin-3 (TIM-3) ve V-Domain Ig içeren T-Hücre Aktivasyon Baskılayıcısı (VISTA) T-hücrelerin üzerinde bulunan ve üzerinde çalışmalar yapılan yeni immün kontrol noktalarıdır [42]. LAG-3; aktif T-hücreleri, doğal katil (NK) hücreleri, B-hücreleri ve dendritik hücreler üzerinde bulunan bir immün kontrol noktasıdır. T-hücre üzerinde genellikle PD-1 molekülü ile beraber bulunduğu ve sinerjistik etkiyle immün aktivasyonu frenlediği saptanmıştır [43]. TIM-3; aktif T-hücreleri, NK-hücreleri, monositler üzerinde bulunan ve T-hücre aktivasyonunu inhibe eden diğer bir immün kontrol noktası molekülüdür [44]. TIM-3 özellikle tümör mikroçevresindeki tümöre sızan T-hücrelerinde görülmektedir. TIM-3'ü diğer kontrol noktalarından (CTLA-4 ve PD-1) ayıran en önemli fark budur [45]. VISTA; PD-1 ve CTLA-4 moleküllerinin aksine T-hücre üzerinde zayıf, ancak myeloid ve granülositik hücrelerde ağırlıklı olarak saptanmıştır. Kanser aşılarıyla kombine şekilde anti-tümör etkinliğin güçlendiği gözlenmiştir. Pre-klinik çalışmalar devam etmektedir [46].

SONUÇ

Yaptığımız çalışma sonucunda immüno-onkolojik tedavinin temeli, bağışıklık sistemini aktive ederek T-hücrelerinin etkinliğinin güçlendirilmesine ve bu suretle kanser hücrelerinin seçici bir şekilde tanınmasına ve yok edilmesine dayanır. Bağışıklık sisteminde uzun süreli bir hafıza oluşturduğundan, tedavi bu yönüyle kötü prognozlu kanser türlerinde bile uzun ve kaliteli bir yaşam olasılığı fikrini gündeme getirmektedir. Yan etkileri, halen yürürlükte olan klasik kanser tedavilerinde görülenlere nazaran daha hafif ve farklıdır. Daha çok immün sistemin uyarılması ile oluşan yan etkiler, iyi bir yan etki yönetimi ve gerektiğinde kortikosteroid destek tedavisiyle ilacın kesilmesini gerektirmeksizin kontrol altında tutulabilmektedir. Bu nedenle, hastaların günlük hayatlarına ve işlerine devam etmelerine olanak sağlamak anlamında oldukça olumlu bir tedavi şekli olarak kabul görmektedir. Kemoterapi görmüş ve nüks sorununa maruz kalmış olan kanser hastaları için kalıcı ve genel sağkalım oranı yüksek bir tedavi şekli olarak yeni bir umuttur. Günümüzde immüno-onkolojik tedavide kombine ve monoterapi şeklinde devam eden klinik çalışmalar ile anti-tümöral yanıt oranlarının arttırılması, toksisitenin azaltılması ve genel sağkalım sürelerinin uzatılması hedeflenmektedir. Yeni moleküller geliştiren firmaların ve otoritelerin ortak görüşü, immüno-onkolojik tedavilerde yürütülen faz çalışmalarıyla birlikte deneyimlerin de artacağı yönündedir. Yapılan çalışmalar, son gelinen noktada yüz güldürücü olmakla beraber, daha fazla öğrenme ve araştırmaya ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir.

KAYNAKÇA

[1] Türk Radyasyon Onkolojisi Derneği. Kanserle Savaşta Yeni Tedavi Yöntemi Olarak İmmünoterapi. 26 Ekim 2019 tarihinde https://www.trod.org.tr/hastalarimiz_icin.php?id=882 adresinden erişildi.

[2] Çağan B, Yapar EA. Kanser Tedavisinde Kullanılan Monoklonal Antikorlar: Hedefleri, Etki Mekanizmaları Ve Klinik Çalışmaları. Türk Farmakope Dergisi 2019; 4(1): 90-98.

[3] Wolchok JD, Hoos A, O'Day S, et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. Clin Cancer Res 2009;15:7412-20.

[4] Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. N Engl J Med 2012;366:2443-54.

[5] Peggs KS, Quezada SA, Korman AJ, et al. Principles and use of anti-CTLA4 antibody in human cancer immunotherapy. Curr Opin Immunol 2006;18:206-13.

[6] Karakök GH, Akay BN. İlerlemiş Melanomada Kullanılan Güncel Tedavi Yöntemleri. Turk J Dermatol 2016; 2(1): 16-19.

[7] Tuncer, S., Çoklu ilaca dirençli kanser hücre hattına nanopartiküllerle ilaç aktarımı, Yüksek Lisans Tezi, Hacettepe Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 2014.

[8] Chen DS, Mellman I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. Immunity 2013; 39(1): 1-10.

[9] Kirkwood JM, Butterfield LH, Tarhini AA, et al. Immunotherapy of Cancer in 2012. Cancer J Clin 2012; 62(5): 309-335.

[10] Leach DR, Krummel MF, Allison JP. Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 blockade. Science 1996; 271(5256): 1734-1736.

[11] CRL. The Story of Yervoy (Ipilimumab). 26 Ekim 2019 tarihinde http://crl.berkeley.edu/discoveries/the-story-of-yervoy-ipilimumab/ adresinden erişildi.

[12] Gettinger S. Anti PD1 in Non-small Cell Lung Cancer in ovel Agents in Lung Cancer: Novel Kinase Inhibitors, Immune Modulation and Maintenance Therapy in Advanced NSCLC Informedical Communications. info@ informedicalcme.com

[13] Yun S, Vincelette ND, Green MR, et al. Targeting immune checkpoints in unresectable metastatic cutaneous melanoma: a systematic review and meta-analysis of anti-CTLA-4 and anti-PD-1 agents trials. Cancer Med 2016;(5):1481-91.

[14] Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQ, et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. N Engl J Med 2012;366:2455-6.

[15] Sharma P, Allison JP. The Future of Immune Checkpoint Therapy. Science 2015; 348 (6230): 56-61.

[16] Shin DS, Ribas A. The evolution of checkpoint blockade as a cancer therapy: what's here, what's next?. Curr Opin Immunol 2015; 33: 23-35.

[17] Turna H. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Tedavisinde İmmünolojik Kontrol Noktalarını Hedefleyen Tedaviler ve Kliniğe Yansımaları. Turk J Immunol 2014; 2(1): 16-19.

[18] Brodsky AN. (2016, 28 Aralık). The Year of Cancer Immunoteraphy, Cancer Reseach Institute. 26 Ekim 2019 tarihinde http://www.cancerresearch.org/news-publications/our-blog/december-2016/2016-the-year-of-cancer-immunotherapy adresinden erişildi.

[19] Yazıcıoğlu MBI, Ceylaner B, Turna S, et al. Kanserde Hedefe Yönelik Monoklonal Antikor Tedavisi. Haliç Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi 2018; 1(1): 95-102.

[20] Brodsky AN. (2016, 17 Mart). The History and Future of Cancer Immunoteraphy. 7 Mart 2017 tarihinde http://www.cancerresearch.org/news-publications/ourblog/march-2016/the-history-and-future-of-cancer-immunotherapy adresinden erişildi.

[21] Küçük E. Medikal Onkoloji Polikliniğinde Tedavi Alan Hastalarda Hedefe Yönelik Tedavi ile İlgili Sorunların Belirlenmesi Ve Önlenmesinde Klinik Eczacının Rolü, Yüksek Lisans Tezi, Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 2016.

[22] Pala Kaya, H. (2015, 27 Mayıs). İmmüno onkoloji ile kanser tedavisinde yeni bir çağın kapıları açılıyor. 26 Ekim 2019 tarihinde https://www.medikalakademi.com.tr/immueno-onkoloji-kanser-tedavisi-yeni-cagin-ilac/ adresinden erişildi.

[23] FDA. (2014, 22 Aralık). FDA Approves Opdivo (nivolumab) for Advanced Melanoma. 26 Ekim 2019 tarihinde https://www.drugs.com/newdrugs/fda-approves-opdivo-nivolumab-advanced-melanoma-4133.html adresinden erişildi.

[24] Türk Toraks Derneği. Akciğer Kanseri. 26 Ekim 2019 tarihinde https://www.toraks.org.tr/halk/Page.aspx?d=11 adresinden erişildi.

[25] Medina PJ, Adams VR. PD-1 Pathway Inhibitors: Immuno-Oncology Agents for Restoring Antitumor Immune Responses. Pharmacotherapy 2016; 36(3): 317-334.

[26] FDA. (2016, 18 Mayıs). Approves new targeted treatment for bladder cancer. 26 Ekim 2019 tarihinde www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm501762.htm adresinden erişildi.

[27] Healio. (2015, 15 Nisan). FDA grants orphan drug designation to tremelimumab for malignant mesothelioma. 26 Ekim 2019 tarihinde https://www.healio.com/hematology-oncology/lung cancer/news/online/%7B28c84991-ca90-4514-8d88-8df0db6073d3%7D/fda-grants-orphan-drug-designation-to-tremelimumab-for-malignant-mesothelioma adresinden erişildi.

[28] AztraZeneca. (2015, 16 Nisan). AstraZeneca's tremelimumab receives FDA approval to treat mesothelioma, Pharmaceutical Technology. 26 Ekim 2019 tarihinde http://www.pharmaceutical-technology.com/news/newsastrazenecas-tremelimumab-receives-fda-approval-treat-mesothelioma-4556286 adresinden erişildi.

[29] The Science of Biotech. (2017, 10 Mart). The Strange Tale of Pidilizumab. 26 Ekim 2019 tarihinde https://www.scienceofbiotech.com/strange-tale-pidilizumab/ adresinden erişildi.

[30] Mahoney KM, Freeman GJ, Mcdermott DF. The Next Immune-Checkpoint Inhibitors: PD-1/PD-L1 Blockade in Melanoma. Clin Ther 2015; 37(4): 764-782.

[31] FDA. (2016, 19 Ekim). Atezolizumab. 26 Ekim 2019 tarihinde https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/atezolizumab-tecentriq adresinden erişildi.

[32] Pfizer. (2015, Mayıs). Avelumab. 7 Mart 2017 tarihinde https://pfe-pfizercom-prod.s3.amazonaws.com/news/asco/MerckPfizerAlliance_AvelumabFactSheet_19May2015US.pdf adresinden erişildi.

[33] FDA. (2017, 1 Mayıs). Durvalumab. 26 Ekim 2019 tarihinde https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/durvalumab-imfinzi adresinden erişildi.

[34] AstraZeneca. (2017, 1 Mayıs). AstraZeneca's Imfınzi (durvalumab) receives US FDA accelerated approval for previously treated patients with advanced bladder cancer. 26 Ekim 2019 tarihinde https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2017/astrazenecas-imfinzi-durvalumab-receives-us-fda-accelerated-approval-for-previously-treated-patients-with-advanced-bladder-cancer-01052017.html adresinden erişildi.

[35] Sui H, Ma N, Wang Y, et al. Anti-PD-1/PD-L1 Therapy for Non-Small-Cell Lung Cancer: Toward Personalized Medicine and Combination Strategies. J Immunol Res 2018.

[36] Demirci U. (2019, 24 Ekim). İmmünoterapi Bağışıklığı Harekete Geçiriyor. 26 Ekim 2019 tarihinde https://www.cnnturk.com/saglik/immunoterapi-bagisikligi-harekete-geciriyor adresinden erişildi.

[37] Barbaros B, Dikmen M. Kanser İmmünoterapisi. Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi 2015; 31(4): 177-181.

[38] Kılıçkap S. (2019, 25 Nisan). İmmünoterapi kanserde tedavi başarısını artırıyor. 26 Ekim 2019 tarihinde https://www.haberturk.com/ankara-haberleri/18293003-immunoterapi-kanserde-tedavi-basarisini-artiriyor adresinden erişildi.

[39] National Cancer Institute. (2018, 28 Kasım). Targeted Therapy to Treat Cancer. 26 Ekim 2019 tarihinde http://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/targeted-therapies adresinden erişildi.

[40] Özdoğan D. (2019, 28 Temmuz). İmmünoterapi ilaçları yan etkileri nelerdir, nasıl tedavi edilir. 26 Ekim 2019 tarihinde https://www.drozdogan.com/son-yillarin-en-populer-kanser-tedavisi-immunoterapilerin-yan-etkileri-nasil-tedavi-edilir/ adresinden erişildi.

[41] Chen L, Han X. Anti–PD-1/PD-L1 therapy of human cancer: past, present, and future. J Clin Invest 2015; 125(9): 3384-3391.

[42] Nowak EC, Lines JL, Varn FS, et al. Immunoregulatory functions of VISTA. Immunol Rev 2017;276(1):66-79.

[43] Goldberg MV, Drake CG. LAG-3 in Cancer Immunotherapy. Curr Top Microbiol Immunol 2011; 344: 269-278.

[44] Hastings WD, Anderson DE, Kassam N, et al. TIM-3 is expressed on activated human CD4+ T cells and regulates Th1 and Th17 cytokines. Eur J Immunol 2009; 39(9): 2492-2501.

[45] Anderson AC. Tim-3: An Emerging Target in the Cancer Immunotherapy Landscape. Cancer Immunol Res 2014; 2(5): 393-398.

[46] Lines JL, Sempere LF, Broughton T, et al. VISTA Is a Novel Broad-Spectrum Negative Checkpoint Regulator for Cancer Immunotherapy. Cancer Immunol Res 2014; 2(6): 510-517.

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE İLAÇ VE TIBBİ CİHAZ KURUMU

DERLEME MAKALESİ

Türk Farmakope Dergisi 2019, 4(4): 81-90
© Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu 2019

BUKKAL İLAÇ SALIM SİSTEMLERİNE GÜNCEL BİR BAKIŞ

Meliha GÜNEŞ[1], Sinem Yaprak KARAVANA[1]*, Evren ALĞIN YAPAR[2]

1. Ege Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji ABD, 35100, Bornova- İzmir. elmek*: sinemyaprak@hotmail.com
2. T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Analiz ve Kontrol Laboratuvarları Dairesi Başkanlığı, Sağlık Mah., A. Adnan Saygun 2 Cad., No 55, 06100, Sıhhiye-Ankara.

Geliş tarihi: 08.11.2019 / Kabul tarihi: 19.11.2019

ÖZET

Bukkal yol ile ilaç uygulaması, son yıllarda birçok araştırmacının ilgisini çekmektedir. Hem farklı uygulama yolları ile verilen farmasötik bileşikler/etken maddeler için bukkal uygulamaya yönelik formülasyonların geliştirilmesi hem de yeni farmasötik bileşiklerin uygulanması için çeşitli formülasyonların geliştirilmesine yönelik çalışmalar yapılmaktadır. Oral mukoza, yüksek kan akımı, hepatik ilk geçiş etkisinin önlenmesi, hızlı iyileşme ve iyi emilim profili nedeniyle lokal ve sistemik ilaç verilişi için avantajları olan bir bölgedir. Bazı etken maddeler için, bu özellikler intravenöz yol dahil birçok uygulama yoluna göre daha uygun bir veriliş yolu olarak değerlendirilebilir. Bu derlemede, bukkal ilaç uygulama sistemlerinin potansiyeli, farklı dozaj formları ve son çalışmalar hakkında bilgi verilmektedir.

Anahtar kelimeler: Bukkal dozaj formları, Lokal uygulama, Mukoadezyon, İlaç salımı.

A CURRENT VIEW OF BUCCAL DRUG DELIVERY SYSTEMS

ABSTRACT

Drug delivery through the buccal route has attracted many researcher interest on late years. Efforts are being made both to develop formulations for buccal administration for pharmaceutical compounds/active agents administered by different routes of administration, as well as to develop various formulations for administration of novel pharmaceutical compounds. The oral mucosa has advantages for local and systemic drug delivery due to its high blood flow, prevention of hepatic first-pass effect, rapid recovery and good absorption profile. For some active ingredients, these properties can be considered as a more convenient route of administration than many routes of administration, including the intravenous route.

This review provides information about the potential of buccal drug delivery systems, different dosage forms and recent studies.

Keywords: Buccal dosage forms, Local administration, Mucoadhesion, Drug delivery.

1. GİRİŞ

İlaç araştırma ve geliştirme çalışmaları, hastalıkların tedavisine katkıda bulunmanın yanı sıra hastaların yaşam kalitesini arttırmada da ilerleme kaydetmektedir [1,2]. Oral ilaç uygulanması, sistemik etki elde etmek için en yaygın yoldur. Bununla birlikte, oral ilaç uygulamasının bazı durumlarda zayıf ilaç çözünürlüğü ve emilimi, ilk geçiş metabolizması nedeniyle düşük biyoyararlanım, gastrointestinal sistemdeki pH'ya duyarlı maddelerin ve peptit yapısındaki ilaçların bozulabilmesi ve ayrıca lokal gastrointestinal toksisite gibi birçok dezavantajı bulunmaktadır. Bukkal ilaç uygulaması bu dezavantajların bir kısmının üstesinden gelebilmesi ve düşük maliyet avantajı ile dikkat çekmektedir [3].

İlaç araştırmalarında yeni ilaç gelişimi yanında onaylanmış ilaçların etkisini arttırmak ve oral yolun dezavantajlarının üstesinden gelmek üzere alternatif uygulama yolları üzerinde de çalışılmaktadır. Bu uygulama yolları, transmukozal (intranazal, bukkal vb.), pulmoner ve transdermal yollar olup rektal, vajinal, nazal, oküler ve oral mukoza, sistemik etki için oral yolla ilaç uygulanmasından daha etkili ve avantajlı olabilmektedir. Bu avantajlar; gastrointestinal sistemdeki eliminasyonun ve ilk geçiş etkisinin önlenmesi, aynı zamanda bazı ilaçların emilimi için daha uygun bir enzimatik ortama sahip olunmasıdır [2]. Ayrıca, pediatrik, geriatrik hastalar ile zihinsel engelli veya tedavi için işbirliği yapmayan hastalara da uygulanması kolaydır [4].

Transmukozal ilaç uygulama yolları kendi aralarında karşılaştırıldığında, bukkal yol hasta uyumu ile öne çıkmaktadır. Rektal ve vajinal uygulama sistemleri kısmen hastalar tarafından daha az kabul edilebilir yollardır. İlaç uygulaması açısından düşünüldüğünde, rektal ve vajinal yolla uygulamalar, bazen yavaş ve bazen de tam olmayan ilaç emilimine sebep olabilmekte ve aynı kişide ya da kişiler arasında farklılıklar gösterebilmektedir [5]. Nazal uygulamada ise; burun boşluğunun sınırlı alanı, uygulanan ilacın hızlı uzaklaşabilmesi ve burun boşluğunun değişebilen fizyolojik fonksiyonları, bu uygulamanın dezavantajları arasındadır. Nazal mukozaya uzun süreli ilaç uygulanması, silialarda geri dönüşümsüz harabiyete de sebep olabilmektedir. Buna karşılık, ağız boşluğuna yapılacak ilaç uygulaması daha kolay ve kabul edilebilir olarak değerlendirilmektedir. Bununla birlikte, ağız mukozası oldukça vaskülerizedir, mukoza yoluyla emilen ilaçlar ilk geçiş metabolizmasını atlayarak doğrudan sistemik dolaşıma girerler [6]. Ayrıca, oral mukozanın yüksek kan akışı ve geçirgenliği, onu ağrı, nöbet ve anjina pektorisin tedavisinde bir ilacın hızlı bir şekilde sistemik olarak verilmesi için de ideal bir uygulama bölgesi haline getirir [7].

Bukkal dozaj şekilleri, ilk geçiş metabolizmasını önleyerek ve biyoyararlanımı arttırarak lokal veya sistemik etkileri olan ve bukkal bölgeden emilen ilaçlar için çeşitli avantajlar sunarlar.

Mukoadezif formülasyonların geliştirilmesi ile birlikte, ilaç salım sistemlerinin lokal ve sistemik etkisi de artmıştır. Oral mukozaya yapılacak uygulamalarla uygulanan ilaç miktarı azaltılabilir genler, peptitler ve antikorlar gibi biyolojik ajanların kullanılması olasılığı da artabilir [7,8]. Farmasötik araştırmacılar, yeni ilaç moleküllerine nisbeten mevcut moleküllerin terapötik etkilerini arttırmak için yeni ilaç salım sistemlerinin geliştirilmesi üzerine daha fazla araştırma yapmaktadırlar. Bu noktada, bukkal ilaç sistemlerinin büyük potansiyele sahip olduğu düşünülmekte olup bu derleme, bukkal ilaç uygulama sistemleri hakkında genel bilgiler özetlenmekte ve yakın zamanda yapılan çalışmalar hakkında bilgi verilmektedir.

Ağız Boşluğunun Anatomik Yapısı

Ağız boşluğu dudak, yanak, dil, sert damak, yumuşak damak ve ağız tabanını içermekte, yüzeyi ise oral mukozadan oluşmaktadır. Oral mukoza; bukkal, dilaltı, dişeti, palatal ve labiyal mukozayı içermekte, yanaklardaki mukozal dokular (bukkal), ağzın tabanı (dilaltı) ve dilin ventral yüzeyi ise oral mukozal yüzey alanının yaklaşık %60'ını oluşturmaktadır [9]. Bukkal ve dilaltı dokular oral mukozal yolla ilaç verilmesi için elverişli bir bölge olup bu kısımlar oral mukozada en yüksek geçirgenliğe sahip bölgeleridir [10]. Ağız boşluğunun epiteli, deri epiteline benzemekte ancak keratinizasyon, koruyucu ve kayganlaştırıcı mukus varlığı açısından deriden farklı özellikler göstermektedir. Mukus, mukozal epitel yüzeyine yapışan ince ve sürekli bir jel tabakası oluşturan yarı saydam ve viskoz bir salgıdır. Genellikle, mukus bileşenleri; su (%95), glikoproteinler ve lipitler (%0.5-5), mineral tuzlar (%1) ve serbest proteinden (%0.5-1) oluşur. Ağız boşluğunda tükürük bezleri tarafından üretilen sabit tükürük ve tükürüğün bir parçası olarak majör ve minör tükürük bezlerinden salgılanan mukus mevcut olup ilaç uygulanması sırasında mukoadezif ilaç salım sistemlerinin adezyonuna olanak sağlamaktadır [11,12].

Bukkal İlaç Uygulamanın Avantaj ve Dezavantajları

Geleneksel oral uygulamaya kıyasla bukkal uygulama, birçok avantajı olan alternatif bir ilaç uygulama yoludur. Bukkal uygulamada su alımı, yutma veya enjeksiyon uygulanma gereksinimi yoktur. Ek olarak, ilaçların salımı bukkal dozaj formları ile kontrol edilebilir. Bukkal alan oldukça vaskülarize bir dokuya sahip olup bukkal uygulama ile ilaçlar ilk geçiş etkisinden korunur. Ağız nötr ortama sahip olduğundan aside duyarlı aktif maddelerin uygulanmasına uygun olup ilaçlar, bukkal mukozaya, deriden geçişine göre daha hızlı nüfuz eder, ancak bağırsak duvarına geçişten daha yavaş nüfuz eder. İlaçların bukkal mukoza yoluyla uygulanması, yavaş bir i.v. infüzyon gibi düşünülebilir. Bu özelliklerden dolayı, ilacın klasik oral formülasyonlara göre daha az dozda uygulanmasıyla birlikte daha yüksek biyoyararlanım elde edilmesi mümkün olabilir. Absorpsiyon oranları, ilaç molekülünün büyüklüğüne, hidrofilikliğine, enzimatik degradasyona duyarlılığına ve ağız boşluğu içindeki uygulama yerine bağlıdır [13,14]. Bukkal ilaç uygulamanın avantajları sıralandığında; dozaj formunun uygulanma ve

uzaklaştırılma kolaylığı (tedavinin sonlandırılma kolaylığı), hassas etken maddelerin ilk geçiş metabolizasyonundan korunması, bilinçsiz hastalara uygulanabilme, yüksek biyoyayarlanım ve oral yolla uygulamaya nazaran daha düşük doz ile istenen etkiye ulaşma dolayısıyla yan etkiyi azaltabilme, daha hızlı kan terapötik seviyesine ulaşma imkanı verilebilmektedir. Diğer yandan dezavantajları sıralandığında; bukkal mukozayı tahriş eden, hoş olmayan tat veya kokuya sahip ilaçların bu yolla verilişe uygun olmaması, sadece dozu düşük ve pasif difüzyonla absorbe olan ilaçlara uygun olması, dozaj formunun yutulma olasılığı olması, emilim için uygun yüzey alanının dar olması, aşırı hidrasyon durumunda dozaj formunun yapısal bütünlüğünün bozulabilmesi olarak belirtilebilmektedir. Ancak avantajların fazla olması nedeniyle bukkal dozaj formlarına olan ilgi günden güne artmaktadır [13-16].

2. BUKKAL DOZAJ FORMLARI ve UYGULANMALARI

Tabletler, filmler, pastiller, spreyler, jeller, lolipoplar, sakızlar ve tozlar gibi bukkal uygulama için çok sayıda farklı dozaj formu mevcuttur. Ayrıca süngerler gibi yeni formülasyonlar, bukkal ilaç uygulaması için kullanılabilirler [17,18].

Bukkal dozaj şekilleri arasında bukkal tabletler uygulanmadan önce nemlendirilmesi gereken kuru dozaj formlarıdır [12]. Son yıllarda, çeşitli mukoadezif bukkal tablet formülasyonları, lokal veya sistemik etki için doğrudan basım yöntemi ile hazırlanmaktadır. Bukkal tabletler, etken maddeyi ya yanak mukozasını hedef alarak tek yönlü olarak veya çok yönlü olarak tükürük içine salmak için geliştirilebilmektedir [18]. Bukkal filmler/yamalar, etken madde/formülayonunu geçirmez bir katmandan, etken maddenin kontrollü bir şekilde salındığı formülasyonu içeren bir rezervuar katmanı ve mukozaya tutturmak için bir mukoadezif yüzeyden oluşurlar. Kremler ve merhemler ile karşılaştırıldığında, bölgeye ilacın belirli bir dozunun verilmesi açısından daha avantajlıdırlar [19]. Bukkal filmler bukkal tabletlerden daha çok tercih edilir. Çünkü bukkal tabletlerden daha esnektir olup daha rahat uygulanabilirler. Ek olarak, yara yüzeylerini koruyarak ağrıyı azaltabilir ve tedavinin etkinliğini de arttırabilirler [20].

Bukkal jeller, kremler ve merhemler yarı katı dozaj şekilleri olup bukkal mukozaya kolay uygulama avantajına sahiptirler. Uygulama alanındaki jellerin düşük adezyon sorunu mukoadezif formülasyonların hazırlanması ile aşılmıştır [2]. Bukkal jeller, kremler veya merhemler hastalar tarafından bukkal tabletlerden ve filmlerden daha az tercih edilmekte bununla beraber genellikle lokal etki için uygulanmaktadırlar [12].

Bukkal dozaj formları, sistemik etki için veya oral mukozanın lokal tedavisi için geliştirilebilirler. Dozaj formu seçilirken hedeflenen etki bölgesi ve etken madde özellikleri göz önünde bulundurulmalıdır [21]. Mukozal ve transmukozal uygulama için, geleneksel dozaj formları ağız boşluğunun fizyolojik yapısından dolayı (tükürük varlığı ve mekanik stresin etkisi) mukozada ve dolaşımda terapötik ilaç seviyelerini sağlayamaz. Sürekli tükürük akışı ve ağız içindeki dokuların hareketliliği dozaj formunu ağız boşluğu içinde tutmayı zorlaştırır.

Ağız boşluğuna uygulanan ilaçların kalış süresi genellikle 5 ila 10 dakika arasındadır. Dozaj formu absorpsiyon alanında çok kısa bir süre kaldığından öngörülemeyen bir dağılım görülür. İstenilen terapötik etkiyi elde etmek için, formülasyon ile mukoza arasındaki temas süresini artırmak önemlidir. Bu amaçla, mukoadezif polimerlerin kullanılmasıyla mukoadezif bukkal formülasyonlar geliştirilir. İdeal bir mukoadezif bukkal ilaç uygulama sistemini geliştirmek için, adezif bağ oluşumundan sorumlu kuvvetleri tanımlamak ve anlamak önemlidir [22]. Polimer ile mukus arasındaki adezif bağların oluşması için etkin olan üç bölge vardır:

- Biyoadezif materyalin yüzeyi
- Mukozanın ilk tabakası
- Mukoza ile biyoadezif materyal arasındaki arayüzey

Mukozal yüzeylere polimerlerin adezyon mekanizmaları henüz tam olarak anlaşılmamıştır. Bununla birlikte, adsorbsiyon teorisi, ıslatma teorisi, elekriksel teori, difüzyon teorisi ve kırılma teorisi gibi çeşitli teoriler ortaya atılmıştır. Bu teoriler kısaca özetlendiğinde [11,23];

1) **Adsorpsiyon teorisi,** biyoadezyon sırasında kendilerini gösteren kuvvetler cinsinden biyoadezyonun analizini amaçlamaktadır. İki yüzey arasındaki ilk temastan sonra, polimer iki yüzeydeki atomlar arasında hareket eden yüzey kuvvetleri nedeniyle biyolojik dokuya yapışır. Polimer, dokuya hidrojen bağı ya da Van der Waals kuvvetleri ile yapışmaktadır.

2) **Islatma teorisi,** bir biyoadezif polimerin biyolojik yüzeylere yayılma kabiliyetini tarif eder. İki yüzeyin enerji özelliklerini esas alır ve dolayısıyla ara yüzey gerilimi değişik polimerlerin dokuya yapışabilme yeteneğini gösterir.

3) **Elektriksel teori,** biyoadezif materyalin ve hedef biyolojik dokunun farklı elektronik yapılara sahip olduğu varsayımına dayanır, iki yüzey temas ettiğinde elektron transferi gerçekleşir ve adezif ara yüzeyde çift tabakalı elektrik yükü oluşur.

4) **Difüzyon teorisi,** temel olarak mukusun glikoproteinleri ve mukoadezif polimer zincirleri arasındaki zincir karışmasıdır. Polimer ile mukozal ara yüzeyin yakın teması sonucu polimerin hidrate olması, polimer zincirlerinin gevşemesi ve esneklik kazanmasına neden olur. Bu olay polimerik makromoleküllerin mukusta yer alan müsin makromoleküllerinin boşluklarına difüzyonu ile sonuçlanır. Polimer zincirinin mukusa penetre olmasında etkin olan bir diğer parametre de temas süresidir.

5) **Kırılma (kopma) teorisi,** yapışma sonrası iki yüzeyi ayırmak için gereken kuvvetleri analiz eder. Mukozaya yapışmada kopma teorisi, birbirine yapışmış iki yüzeyi ayırma zorluğu ile yapışma bağı arasında bağlantı kurar. Mukoadezyonun mekanik ölçümlerle incelenmesi için belki de en uygulanabilir teori, kırılma teorisidir.

Bukkal mukoza, adezyon sistemleri ile erişilebilirlik, uygulama, kalıcılık, yüksek hasta uyuncu ve ekonomik açıdan önemlidir. Özellikle mukozadaki lokal hastalıkları tedavi etmek için bu tür sistemlere ihtiyaç duyulur [22]. Terapötik gereklilikleri sağlamak amacıyla bukkal dozaj şekillerine; transmukozal uygulama veya mukozal uygulama yoluyla etken maddenin geçirgenliğini arttırmak için penetrasyon arttırıcı maddeler, etken maddeyi mukozal enzimler tarafından bozulmaya karşı korumak için enzim inhibitörleri, çözünürlüğü zayıf olan etken maddelerin çözünürlüğünü arttırmak için çözünürlük arttırıcılar ilave edilebilir [19,24]. Bukkal dozaj formları uygulama bölgesi itibariyle sınırlı absorpsiyon alanı nedeniyle genel olarak, 1-3 cm^2 boyutunda bir bukkal uygulama sistemi ve günlük dozu 25 mg veya daha az olan etken maddeler için tercih edilirler. Film/yamalarda elipsoidal şekil en çok tercih edilmekte ve bukkal ilaç uygulama sistemlerinin kalınlığı genellikle birkaç milimetre ile sınırlandırılmaktadır [25].

Birçok hastalık bukkal epitelin kalınlığını etkileyebilmekte ve sonuçta mukozanın bariyer özelliğini değiştirebilmektedir. Bazı hastalıklar veya tedaviler, mukusun salgılanmasını ve özelliklerini de etkileyebilmektedir [11]. Bu fizyopatolojik durumlar nedeniyle, mukozal yüzeydeki değişiklikler, bir bukkal uygulama sisteminin uygulanmasını ve tutulmasını zorlaştırabilmektedir. Bu nedenle, etkili bir bukkal salım sistemi geliştirmek için mukozanın yapısını ilgili hastalık koşulları altında değerlendirmek gerekmekte ve ayrıca, ağız boşluğunun fizyolojik koşullarını değiştirme potansiyeli olan etken maddelerin bukkal uygulama için uygun olmayabileceği göz önünde bulundurulmalıdır [25].

3. BUKKAL İLAÇ UYGULAMASINDAKİ SON ÇALIŞMALAR VE GELECEK HEDEFLERİ

Birçok hidrofilik makromolekülün kullanımındaki en büyük engel yetersiz ve düzensiz oral emilimdir. Rekombinant DNA teknolojisinin gelişmesiyle birlikte gelecekte protein ve peptit formülasyonları geliştirmek ve parenteral olmayan bir uygulama yolu ile sistemik dolaşıma verebilmek için bukkal uygulamanın önemli olduğu düşünülmektedir [24]. Lipofilik jel, bukkal sprey ve fosfolipid veziküller gibi bukkal ilaç uygulama sistemlerindeki son gelişmeler doğrultusunda, peptitlerin bukkal uygulaması üzerinde çok sayıda araştırma yapılmıştır. Özellikle, bazı araştırmacılar, peptit yapısındaki ilaçlar için bukkal ilaç taşıyıcı sistemler olarak kübik ve lamelli sıvı kristallerin gliseril monooleat fazlarının kullanılmasını önermişlerdir [26]. Bazı araştırmacılar ise, multispesifik oral biyofilmleri tedavi etmek için bir antimikrobiyal dekapeptit olan KSL-W'nin bukkal uygulaması için sıvı kristal sistemler geliştirmiştir [27]. Buna ek olarak yeni bir insülin sıvı aerosol formülasyonu da geliştirilmiştir. Bu formülasyonun, bukkal uygulamaya yönelik aerosol haline getirilmiş damlacıklar biçiminde ölçülü doz insülin

uygulamasına izin verdiği gösterilmiştir. Geleneksel dozaj formlarına kıyasla bukkal dozaj formunda etken madde seviyesinde önemli bir artış gösterilmiştir. Çalışmalar bu oral aerosol formülasyonunun bukkal mukozadan hızlı bir şekilde emildiğini ve diyabetik hastalarda gerekli postprandial plazma insülin seviyelerini sağladığını göstermiştir. Bu yeni, ağrısız, oral insülin formülasyonun; hızlı emilim, yüksek hasta uyuncuna sahip bir uygulama tekniği ve tam dozlama gibi birçok avantaja sahip olduğu belirtilmiştir [28]. Bir başka ilgi çeken yeni bukkal formülasyonda bukkal mukozada çözünen bir film oluşturmak için altın nanoparçacık teknolojisinden yararlanılmıştır. İnsülinin bukkal verilmesinde iki yaklaşımla klinik denemelere ulaşılmıştır bunlar: geçirgenlik arttırıcı bir film olan peptitin oromukoz spreyleri ve çözünebilir bir film içine gömülü altın nanoparçacıklar olarak belirtilmiştir [29,30]. Bir başka çalışmada ise insülin bukkal sprey formülasyonu için, soya lesitin ve propandiol kullanılmıştır. Soya lesitini, biyolojik membranlar için yüksek bir afiniteye sahip ancak çözünürlüğü düşük olup propandiol ile soya lesitininin çözünürlüğü arttırılabilmiştir. Diyabetik tavşanlara insülin bukkal spreyi uygulanmış ve formülasyonun hipoglisemik etkisi araştırılmıştır. Sonuçlar incelendiğinde, kontrol grubuna kıyasla, insülin bukkal spreyi ile muamele edilmiş tavşanların kan glukoz seviyelerinde önemli bir azalma olduğu gösterilmiştir. Bukkal mukozadan insülin verilişini araştırmak için, floresan probunun epitelde konfokal lazer tarama mikroskobu kullanılarak dağılımı ve floresan prob izotiyosiyanat etiketli insülin penetrasyonu incelenmiştir. Sonuçlar, floresan prob izotiyosiyanat etiketli insülin bukkal mukozadan geçebildiğini, insülinin hem hücre içi hem de paraselüler yolları içeren epitel boyunca geçişini ortaya koymuştur [31]. Erkeklerde testosteron replasman tedavisi için dünyada onaylanan ilk transbukkal salım sistemi, mono konveks, tablet benzeri bir mukoadezif bukkal sistem olup önerilen doz, yaklaşık 12 saat arayla 30 mg olarak bukkal sistemin uygulanması şeklindedir. Bu transbukkal salım sistemi yamalar, jeller veya enjekte edilebilir testosteron formülasyonlarına bir alternatif olarak sunulmaktadır [20,32]. Biyolojik olarak aşınabilir mukoadezif ilaç teknolojisi, ilaçların mukozal dokularda hem lokal hem de sistemik etkisi sağlamak için geliştirilmiş olup etken maddenin belirli bir sürede hızlı bir şekilde serbestleşmesini sağlayan biyolojik olarak aşınabilir katmanlara sahip küçük bir disk içerir. Bu disk bukkal mukozaya yapışmakta ve ağızda aşınırken etken maddeyi mukozaya iletmektedir [33]. Transmukozal uygulamanın, nükleik asitler, antikorlar ve proteinler gibi yeni biyolojik ilaç sınıflarının uygulanmasında da önemli yarar sağlayacağı düşünülmektedir [24].

SONUÇ

Bukkal mukoza, lokal ve sistemik ilaç uygulaması için birçok avantaj sağlar. Bukkal ilaç uygulaması düşük oral biyoyararlanımı olan ilaçların sistemik olarak uygulanmasına izin verdiği için önemli bir araştırma alanıdır. Ayrıca peptit ve protein yapılı ilaçların verilmesi içinde uygun bir alternatiftir. Kübik ve lamelli sıvı kristal fazları, peptit yapılı etken maddelerin bukkal yoldan iletilmesi ve ayrıca geçirgenlik arttırıcı olarak görev yapmak için umut verici ilaç

taşıyıcıları olarak kabul edilebilir. Yapılan çalışmalardan birinde likit kristal sisteminin içine KSL-W peptidinin dahil edilmesi ile iyi bir antimikrobiyal aktivite elde edildiği görülmüştür. Bu da bu sistemin oral biyofilmler için potansiyel olarak etkili bir alternatif tedavi olduğunun göstergesi olarak düşünülmektedir. Testesteron içeren bukkal tabletlerin de hasta tarafından kabul edilebilirliğinin yüksek olduğu ve bu yeni testesteron dağıtım sisteminin, hipogonadal erkeklerde fizyolojik replasman tedavisi için şu anda mevcut yöntemlere uygulanabilir bir alternatif olarak sunulduğu belirtilmektedir. Protein yapısındaki bileşiklerin non-invazif yolla uygulanması konusunda aşılması gereken birçok zorluk olmasına rağmen, enjeksiyon yoluyla uygulan formların yerini alabilecek bir formülasyonun geliştirilmesi, milyonlarca hastanın yaşamını kolaylaştırmada ve dünya genelinde sağlık maliyetlerini düşürmede önemli bir katkı sağlayacaktır. Önümüzdeki yıllarda, mevcut tedavileri iyileştiren ve yeni tedavi şekillerine izin veren transepitelyal ilaç geçirgenliğini arttırabilen ve pediyatrik uygulamalar [34] için tasarlanmış daha fazla sayıda yeni bukkal dozaj formunun geliştirileceği düşünülmektedir.

KAYNAKÇA

[1] Santanu RC, Pooja S. Floating drug delivery system - a new era in novel drug delivery system. Int. J Pharma Chem Res Bio-Sci (IJRBS) 2012; 1(5): 91-107.

[2] Verma S, Kaul M, Rawat A, Saini S. An overview on buccal drug delivery system. Int J Pharm Sci Res. 2011; 2(6): 1303-1321.

[3] Lin L, Wong H. Predicting oral drug absorption: Mini review on physiologically-based pharmacokinetic models. Pharmaceutics. 2017; 9(4): 41. doi:10.3390/pharmaceutics9040041

[4] Madhavi BR, Murthy VSN, Rani AP, Kumar GD. Buccal film drug delivery system-an innovative and emerging technology. J Mol Pharm Org Process Res 2013;1(3): 107. doi: 10.4172/2329-9053.1000107

[5] Dodou K. Rectal and vaginal drug delivery. In: Aulton's Pharmaceutics: The design and manufacture of medicines edition: 5th EditionPublisher: Elsevier Editors: Michael Aulton, Kevin Taylor. 2013: 732-751.

[6] De Caro V, Giandalia G, Siragusa MG, Sutera FM, Giannola LI. New prospective in treatment of Parkinson's disease: Studies on permeation of ropinirole through buccal mucosa. Int J Pharm. 2012; 429(1-2) 78-83.

[7] Hearnden V, Sankar V, Hull K, Juras DV, Greenberg M, Kerr AR, Lockhart PB, Patton LL, Porter S, Thornhill MH. New developments and opportunities in oral mucosal drug delivery for local and systemic disease. Adv Drug Deliv Rev. 2012; 64(1): 16-28. doi:10.1016/j.addr.2011.02.008

[8] Smart JD. Buccal drug delivery. Expert Opin Drug Deliv. 2005; 2(3): 507-517. doi:10.1517/17425247.2.3.507

[9] Patel VF, Liu F, Brown MB. Advances in oral transmucosal drug delivery. J Control Release. 2011; 153(2): 106-116. doi:10.1016/j.jconrel.2011.01.027

[10] Zhang H, Zhang J, Streisand JB. Oral mucosal drug delivery: clinical pharmacokinetics and therapeutic applications. Clin Pharmacokinet. 2002;41(9):661-680. doi:10.2165/00003088-200241090-00003

[11] Shinkar DM, Dhake AS, Setty CM. Drug delivery from the oral cavity: A focus on mucoadhesive buccal drug delivery systems. PDA J Pharm Sci Technol. 2012; 66(5): 466-500. doi:10.5731/pdajpst.2012.00877

[12] Reddy RJ, Anjum M, Hussain MA. A comprehensive review on buccal drug delivery system. American Journal of Advanced Drug Delivery www.ajadd.co.uk. Accessed September 24, 2019.

[13] Costa JSR, de Oliveira Cruvinel K, Oliveira-Nascimento L. A mini-review on drug delivery through wafer technology: Formulation and manufacturing of buccal and oral lyophilizates. J Adv Res. 2019; 20: 33-41.

[14] Çelik B. Risperidone mucoadhesive buccal tablets: formulation design, optimization and evaluation. Drug Des Devel Ther. 2017; 11: 3355-3365.

[15] Campisi G, Paderni C, Saccone R, Fede O, Wolff A, Giannola L. Human buccal mucosa as an innovative site of drug delivery. Curr Pharm Des. 2010; 16(6): 641-652.

[16] Patel, Manish P, Bharadia PD, Chhabria MT. A systemic review on buccal drug delivery systems. SciFed Mater Res Lett. 2017;1(3):1-7.

[17] Çelik B, Özdemir S, Demirkoz AB, Üner M. Optimization of piribedil mucoadhesive tablets for efficient therapy of Parkinson's disease : physical characterization and ex vivo drug permeation through buccal mucosa. Drug Dev Ind Pharm 2017; 43(11): 1836-1845.

[18] Hao J, Heng PWS. Buccal delivery systems. Drug Dev Ind Pharm. 2003; 29(8): 821-832.

[19] Chinna Reddy P, Chaitanya KSC, Madhusudan Rao Y. A review on bioadhesive buccal drug delivery systems: Current status of formulation and evaluation methods. J Pharm Sci. 2011; 19(6): 385-403.

[20] Venkatalakshmi R, Sudhakar Y, Madhuchudana Chetty C, Sasikala C, Mohan Varma M. Buccal drug delivery using adhesive polymeric patches. Int J Pharm Sci. 2012; 3(1): 35-41.

[21] Khanvilkar K, Donovan MD, Flanagan DR. Drug transfer through mucus. Adv Drug Deliv Rev. 2001; 48: 173-193.

[22] Rençber S, Yaprak S, Yılmaz FF, Eraç B, Nenni M, Gurer-Orhan H, Hoşgör Limoncu M, Güneri P, Ertan G. Formulation and evaluation of fluconazole loaded oral strips for local treatment of oral candidiasis. J Drug Deliv Sci Technol. 2019; 49: 615-621.

[23] Boddupalli BM, Mohammed ZN, Nath RA, Banji D. Mucoadhesive drug delivery system: An overview. J Adv Pharm Technol Res. 2010;1(4):381–387.

[24] Puratchikody A, Prasanth VV., Mathew S, Balaraman AS. Buccal drug delivery: Past, present and future - A review. Int J Drug Deliv. 2011; 3(2): 171-184.

[25] Salamat-Miller N, Chittchang M, Johnston TP. The use of mucoadhesive polymers in buccal drug delivery. Adv Drug Deliv Rev. 2005; 57: 1666-1691.

[26] Lee J, Kellaway IW. Buccal permeation of [D-Ala2 , D-Leu5]enkephalin from liquid crystalline phases of glyceryl monooleate. 2000; 195(1-2): 35-38.

[27] Bernegossi J, Calixto GM, Sanches PR, Fontana CR, Cilli EM, Garrido SS, Chrolli M.al. Peptide KSL-W-loaded mucoadhesive liquid crystalline vehicle as an alternative treatment for multispecies oral biofilm. Molecules. 2015; 21(1): 1-14.

[28] Modi P, Mihic M, Lewin A. The evolving role of oral ınsulin in the treatment of diabetes using a novel RapidMist Systems. Diabetes Metab Res Rev. 2002; 18(1): 38-42.

[29] Easa N, Alany RG, Carew M, Vangala A. A review of non-invasive insulin delivery systems for diabetes therapy in clinical trials over the past decade. Drug Discov Today. 2019; 24(2): 440-451.

[30] Morales JO, Brayden DJ. Buccal delivery of small molecules and biologics: of mucoadhesive polymers, films, and nanoparticles. Curr Opin Pharmacol. 2017; 36: 22-28.

[31] Bhati R, Nagrajan RK. A detailed review on oral mucosal drug delivery system. Int J Pharm Sci Res. 2012; 3(3): 659-681.

[32] Wang C, Swerdloff R, Kipnes M, Matsumoto AM, Dobs AS, Cunningham G, Katznelson L, Weber TJ, Friedman TC, Snyder P, Levine HL. New Testosterone buccal system (Striant) delivers physiological testosterone levels : pharmacokinetics study in hypogonadal men. J Clin Endocrinol Metab. 2004; 89(8): 3821-9.

[33] Batchelor H. Novel bioadhesive formulations in drug delivery. Drug Deliv Co Rep Autumn/Winter, Pharma Ventur Ltd. 2004.

[34] Akanoğlu B, Yaprak Karavana S, Alğın Yapar E. Pediatrik dozaj formlarına genel bakış. Türk Farmakope Dergisi 2018; 3 (2): 106-118.

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE İLAÇ VE TIBBİ CİHAZ KURUMU

ARAŞTIRMA MAKALESİ

Türk Farmakope Dergisi 2019, 4(4): 91-99
© Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu 2019

MEME KANSERİ SİSTEMİK TEDAVİ SÜRECİNDE KADINLARIN FONKSİYONEL DURUMLARININ BELİRLENMESİ

Berna Nur BERKER DÖĞER[1]*, Kafiye EROĞLU[2]

1. İstinye Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, Maltepe Mah., 34010, Zeytinburnu-İstanbul.
   elmek*: bberker@istinye.edu.tr
2. Koç Üniversitesi, Hemşirelik Fakültesi, Hemşirelik ABD, Topkapı Mah., 34010, Zeytinburnu-İstanbul.

Geliş tarihi: 08.11.2019 / Kabul tarihi: 20.11.2019

ÖZET

Meme kanseri, hem dünyada hem ülkemizde kadınlarda en sık görülen kanser türüdür ve kadınlarda ölüm sebepleri arasında ilk sıradadır. Gelişen teknoloji ile kanserin daha erken evrelerde yakalanması, sistemik tedavilerin cerrahi tedavilerin önüne geçmesine sebep olmuştur. Hedefe yönelik tedavilerin de rehberlere girmesi ile meme kanseri hastalarının yaşam süresi uzamış ve günlük yaşam aktivitelerini yerine getirmeleri, fonksiyonel durumlarını sürdürmeleri önem kazanmıştır. Bu çalışma meme kanseri tedavisi alan hastaların tedavi süreçlerinde fonksiyonel durumlarının belirlenmesi amacıyla yapılmıştır. Veriler araştırmacı yazarın yüksek lisans tez çalışmasından elde edilmiştir. Araştırma öncesinde ilgili kurum ve kişilerden etik izinler alınmıştır. Özel bir hastanede meme kanseri tedavisi alan 102 kadından yazılı bilgilendirilmiş olur formu alınarak Hasta Tanıtım Formu ve Fonksiyonel Durum Ölçeği kullanılarak toplanmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde yüzde, ortalama, Mann Whitney U ve Kruskal Wallis testleri kullanılmıştır. Hastaların %81.4'üne son 12 ay içerisinde meme kanseri tanısı konmuş olup, %88.2'sinin ilk kez meme kanseri tanısıyla karşılaştığı belirlenmiştir. Çalışmaya katılanların Fonksiyonel Durum Ölçeği'nden aldıkları toplam puan ortancası 116 (min: 60, maks: 153) puandır. Hastaların tedavi farklılıklarının fonksiyonel durumlarını etkilediği saptanmıştır. Meme kanseri tedavi süresince hastanın fonksiyonlarının değerlendirilip, fonksiyonel durumuna göre bakım verilmesi ve fonksiyonların iyileştirilmesi için hastalara eğitim verilmesi önerilir.

Anahtar kelimeler: Meme kanseri, Fonksiyonel durum, Kanser tedavisi.

DETERMINATION OF FUNCTIONAL STATUS OF WOMEN IN BREAST CANCER TREATMENT PROCESS

ABSTRACT

Breast cancer is the most common type of cancer in women both in the world and in our country and it is the first cause of death among women. With the developing technology, early detection of cancer caused systemic therapies to prevent surgical therapies. With the introduction of guidelines in targeted treatment, the life expectancy of breast cancer patients has increased and it is important that they perform their daily life activities and maintain their functional status. The aim of this study was to determine the functional status of breast cancer patients. The data were obtained from the master thesis of the researcher. Ethical permissions were obtained from the relevant institutions and individuals prior to the study. Written informed consent form was collected from 102 women receiving breast cancer treatment in a private hospital and it was collected by using the Patient Identification Form and the Functional Status Scale. Percentage, mean, Mann Whitney U and Kruskal Wallis tests were used to evaluate the data. Among the whole patients, 81.4% of the patients were diagnosed with breast cancer within the last 12 months and 88.2% of them were diagnosed with breast cancer for the first time. The mean score of the participants was 116 (Min: 60, Max: 153) from Functional Status Scale. It was determined that treatment differences of the patients affected their functional status. During breast cancer treatment, it is recommended to evaluate the patient's functions and to provide care according to their functional status and to provide training for patients to improve their functions.

Keywords: Breast cancer, Functional status, Cancer treatment.

GİRİŞ

Meme kanseri dünyada kadınlarda en sık görülen kanser türüdür [1]. Türkiye'de yüzbinde 41.6 ile kadınlar arasında en sık görülen kanserdir [2]. GLOBOCAN 2019 raporunda; 2018 yılında 2.088.849 yeni meme kanseri vakası kaydedildiği belirtilmektedir. Tüm kanserler içinde her iki cinsiyete birlikte bakıldığında %11.6'sını, sadece kadın cinsiyetine bakıldığında ise %46.3'ünü meme kanseri oluşturmaktadır. Tanı ve tedavi yöntemlerindeki gelişmeler meme kanserinin erken evrelerde yakalanmasını ve tedavi edilmesini sağlamıştır. Bununla birlikte meme kanserinde ortalama yaşam süresi artmıştır [1].

Kanserin evresine göre tedavi yöntemleri değişmektedir. Kemoterapi, hormon tedavisi, radyoterapi, cerrahi ve hedefe yönelik tedavileri süresince hastalar birçok sorunla baş etmek durumunda kalmaktadırlar [3,4]. Tedavilerin yan etkileri sebebiyle hastaların fonksiyonel durumları bozulmaktadır [5]. Hastanın fonksiyonel durumunun belirlenmesi yaşanılan sorunların çözümü ya da şiddetinin azaltılması ve yaşam kalitesinin en iyi hale getirilmesine olanak sağlar [6].

Bu çalışma meme kanseri tedavi sürecindeki kadınların farklı tedavi süreçlerindeki fonksiyonel durumlarının belirlenmesi amacıyla yapılmıştır.

1. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu araştırma tanımlayıcı bir araştırmadır. Araştırmacı yazarın (2019) yüksek lisans tez çalışmasından elde edilen verilerin değerlendirilmesi ile yapılmıştır.

Araştırmanın evrenini hastanede Kasım 2017- Kasım 2018 tarihleri arasında bir yıl içinde tedaviye gelmiş 430 hasta oluşturmaktadır. Örneklem büyüklüğü güç analizi kullanılarak ortalama tahminine dayalı örneklem büyüklüğü belirleme yöntemi ile hesaplanmıştır. Bu hesaplama ile tanısını biliyor olan, 18-75 yaş aralığında, meme kanseri tedavisi almakta olan 102 kadın hasta araştırmaya dahil edilmiştir. Araştırmanın verileri; Tanımlayıcı Anket Formu ve Fonksiyonel Yaşam Ölçeği [7] aracılığıyla toplanmıştır.

1.1. Tanımlayıcı Anket Formu

Araştırmacı tarafından oluşturulmuş olup; kadınların sosyo-demografik özelliklerini belirlemek amacıyla hazırlanan form hastaların yaş, aile yapısı, ekonomik durumu, medeni durumu, eğitim durumu, mesleği, sağlık güvencesi ve destek mekanizmaları gibi sosyodemografik özelliklerini, hastalık tanısı, süresi, önceki hastalık geçmişi ile metastaz ve nüks durumlarını ve tedavi şekli, tedavi süresi, kür zamanlarına ilişkin soruları içermektedir.

1.2. Fonksiyonel Yaşam Ölçeği

Kanser hastalarının fonksiyonel durumlarının belirlenmesi için Schipper, Clinch, McMurray, ve Levitt tarafından 1984 yılında geliştirilmiştir [8]. Ölçeğin Türkçe geçerlilik güvenilirlik çalışması Bektaş ve Akdemir tarafından yapılmıştır. Yedili likert tipinde hazırlanan ölçekte en yüksek puan 154, en düşük puan 22'dir. Yüksek puanlar fonksiyonel durumun iyi, düşük puanlar fonksiyonel durumun kötü olduğunu göstermektedir. Fiziksel Fonksiyonlar, Psikolojik Fonksiyonlar, Genel İyilik Hali, Sosyal Fonksiyonlar ve Gastrointestinal Semptomlar (Bulantı) olmak üzere 5 alt boyut ve 22 sorudan oluşmaktadır. Ölçekte Fiziksel Fonksiyonlara ilişkin 9 madde, Psikolojik Fonksiyonlara ilişkin 6 madde, Genel İyilik Haline ilişkin 3 madde, Sosyal Fonksiyonlara ilişkin 2 madde ve Gastrointestinal Semptomlara ilişkin 2 madde bulunmaktadır [8].

Veriler yüz yüze görüşme yöntemiyle katılımcılara araştırma ve gizlilik bilgileri verilerek toplanmıştır. Verilerin değerlendirilmesi SPSS 22.0 programı ile yapılmıştır. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilks testi ile incelenmiştir. Verilerin normal dağılım göstermemesi nedeniyle gruplar arası karşılaştırmalarda Kruskall Wallis ve Mann-Whitney U testleri kullanılmış ve tanımlayıcı istatistikler medyan (minimum-maksimum) olarak verilmiştir. Değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman sıra korelasyon katsayısı ile incelenmiştir. Kategorik

verilerin tanımlayıcı istatistikleri frekans ve yüzde olarak verilmiştir. Tüm analizlerde "p" değerleri 0.05'ten eşit ve küçük değerler için istatistiksel olarak anlamlı yorumu yapılmıştır ve tanımlayıcı istatistikler medyan (Min-Maks) olarak verilmiştir. Değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman sıra korelasyon katsayısı ile incelenmiştir. Kategorik verilerin tanımlayıcı istatistikleri frekans ve yüzde olarak verilmiştir. Tüm analizlerde "p" değerleri 0.05 'den eşit ve küçük değerler için istatistiksel olarak anlamlı yorumu yapılmıştır.

2. BULGULAR ve TARTIŞMA

Hastaların yaş ortalamasının 53.41±11.9 olduğu, %78.4'ünün evli %30.5'inin lisans ve üzeri seviyede eğitime sahip, %47.1'inin çalışmadığı ve %95.1'inin sosyal güvenceye sahip oldukları görülmektedir. Kadınların %70.6'sının ekonomik durumunu gelir gidere eşit olarak belirttiği belirlenmiştir (Tablo 1).

Hastaların %81.4'üne son 12 ay içerisinde meme kanseri tanısı konmuş olup, %88.2'sinin ilk kez meme kanseri tanısıyla karşılaştığı, %11.8'inin nüks meme kanseri tanısı aldığı, %81.4'ünün metastazının olmadığı, %8.8'inin lenf nodu metastazı olduğu ve %9.8'inin uzak metastazı olduğu belirlenmiştir (Tablo 2).

Erken evre meme kanserlerinde küratif tedaviler başarı ile uygulanırken [9], metastatik meme kanserleri için henüz tedaviler palyatif tedavi aşamasında kalmaktadır. Farklı dokulardan zemin alan tümörlerin kontrolünün sağlanması, hastaların kanser ağrısının önüne geçilmesi amacıyla genelde birden fazla tedavi şeklinin palyatif olarak hastaya uygulanmasına sebep olmaktadır [10]. Daha fazla tedavi kombinasyonlarını çoklu ve uzun süreli alan metastatik hasta grubu daha fazla semptomla karşılaşmaktadır [11]. Çalışmamız bu yönde literatürü desteklemektedir. Metastazı olmayan grubun fiziksel fonksiyonları uzak organ metastazı olan hastalardan ve yakın metastazı olan hastalardan daha yüksektir ($p<0.05$).

Hastaların aldıkları tedaviler fonksiyonel durumlarını etkilemektedir [12-17]. Araştırmamızda hastalar aldıkları tedavilere göre incelenirken, yalnız gastrointestinal semptomlar (bulantı) ile tedavi seçenekleri arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p<0.05$). Bu fark kemoterapiden kaynaklanmaktadır. Kemoterapi alan hasta grubunun gastrointestinal semptomları radyoterapi ve cerrahi alan hastalardan kötü olabilmektedir. Kemoterapi, radyoterapi ve cerrahiyi birlikte alan hastaların bulantısı yalnız radyoterapi ve cerrahi tedavisi uygulanan hastalardan daha fazla olmaktadır (Tablo 3). Bulantı ve kusma diğer kanser tedavilerine göre meme kanserinde daha az sıklıkta ve şiddette görülmektedir [18]. Son yıllarda kanser tedavisinde mide bulantısı, kusma sıklığını ve yoğunluğunu büyük ölçüde azaltan antiemetik tedavilerin geliştirilmesine rağmen, kemoterapi sonrası birçok hastada bulantı ve kusma görülmeye devam etmektedir [19]. Tedavi şekli gruplarına göre fonksiyonel durum ölçeği toplam ve alt boyut puanları arasında ilişkiye bakıldığında; sadece gastrointestinal fonksiyon alt boyut puanında anlamlı fark bulunmuştur ($p<0.05$). Gastrointestinal fonksiyon alt boyut puanı ile kemoterapi grubu ile "Radyoterapi ve Cerrahi" ve "Kemoterapi, Radyoterapi ve Cerrahi" grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0.05$). Kemoterapi grubunun gastrointestinal fonksiyon alt boyut puanı diğer gruplara göre daha düşüktür (Tablo 3).

Tablo 1. Hastaların bazı tanımlayıcı özellikleri.

Özellikler	n=102	%
Yaş		
<31	11	10.8
32-38	8	7.9
39-45	15	14.8
46-52	22	21.5
53-59	17	16.7
60-66	18	17.6
67 ve üzeri	19	18.7
Yaş ortalaması		
$\bar{x}$±SS: 53.41±11.97		
Medeni durum		
Evli	80	78.4
Bekar	22	21.6
Eğitim		
Okur-yazar değil	4	3.9
Okur-yazar	3	2.9
İlkokul	29	28.4
Ortaokul	5	4.9
Lise	30	29.4
Lisans ve Üzeri	31	30.5
Meslek		
Ev Hanımı	48	47.1
Memur	6	5.9
İşçi	14	13.7
Emekli	29	28.4
Serbest Meslek	5	4.9
Sosyal güvencesi		
Olan	97	95.1
Olmayan	5	4.9
Ekonomik Durum Algısı		
Gelir gidere göre az	8	7.8
Gelir gideri dengeler	72	70.6
Gelir gidere göre yüksek	22	21.6

Tablo 2. Hastaların hastalık özelliklerine ilişkin verilerinin dağılımı.

Hastalık Özellikleri	n=102	%
Tanı Süresi		
0-12 ay	83	81.4
13 ay ve üzeri	19	18.6
Alınan Tedavi *		
Kemoterapi**	86	84.3
Radyoterapi**	59	57.8
Cerrahi Tedavi**	80	78.4
Hedefe Yönelik Tedavi	41	40.2
Hormon Tedavisi	20	19.6
Tedavi şekli ***		
Kombine	88	86.3
Kombine olmayan	14	13.7
Metastaz		
Metastaz yok	83	81.4
Yakın metastaz	9	8.8
Uzak metastaz	10	9.8
Kanser Dışında Hastalık Varlığı		
Olan	42	41.2
Olmayan	60	58.8
Nüksü Olma		
Olan	12	11.8
Olmayan	90	88.2

*Hastaların birden fazla tedavi seçeneklerini almaları nedeniylen katlanmıştır.

** Tedavi özellikleri bulgular içinde verilmiştir.

*** Hastaların birden fazla tedaviyi aynı anda alma durumlarına göre birden fazla tedavi çeşidi uygulanan hastalar kombine tedavi, tek tedavi şekli uygulanan hastalara kombine olmayan tedavi olarak gruplandırılmıştır.

Tablo 3. Hastaların tedavi şekillerine göre fonksiyonel durum ölçeği ve ölçek alt boyut puanlarının dağılımı.

Özellikler	N	Fonksiyonel Durum Ölçeği Toplam ve Alt Boyutları											
		Fiziksel Fonksiyon		Psikolojik Fonksiyon		Genel İyilik Hali		Sosyal Fonksiyon		Gastrointestinal Semptomlar		TOPLAM	
		Median (Min-maks)	Sıra ort.	Median (Min-maks)	Sıra ort.	Median (Min-maks)	Sıra ort.	Median (Min-maks)	Sıra ort.	Median (Min-maks)	Sıra ort.	Median (Min-maks)	Sıra ort.
Tedavi Şekli													
Kemoterapi (a)	17	47 (33-63)	54.59	32 (22-41)	51.97	18 (5-21)	53.26	12 (4-14)	51.32	13 (5-14)	37.91	117 (81-152)	52.68
Kemoterapi ve Cerrahi (b)	22	43.5 (24-63)	41.34	31 (17-42)	44.05	17 (9-21)	47.39	11.5 (3-14)	44.11	11.5 (3-14)	41.11	112 (66-153)	41.45
Radyoterapi ve Cerrahi (c)	10	53 (32-56)	66.60	30 (15-41)	41.00	19 (9-21)	57.50	13 (10-14)	62.20	14 (11-14)	61.55	128.5 (83-145)	59.05
Kemoterapi, radyoterapi ve Cerrahi (d)	46	43 (19-63)	44.71	33.5 (12-42)	49.95	16 (6-21)	44.28	11 (3-14)	45.54	14 (2-14)	52.08	112.5 (60-153)	47.00
P		0.058		0.640		0.442		0.275		**0.038**		0.334	
Post Hoc*										a-c:0.023 a-d:0.043 **a<c a<d**			

*Bonferroni düzeltmesi.

SONUÇ

Çalışmamızda hastaların ekonomik durum algıları iyileştikçe fonksiyonel durumları, fiziksel fonksiyonları, genel iyilik halleri, gastrointestinal fonksiyonları da iyileşmektedir.

Çalışmamızda metastazı olmayan meme kanseri hastalarının fiziksel fonksiyonları metastatik meme kanseri hastalarının fiziksel fonksiyonlarından daha iyi durumdadır. Kemoterapi tedavisi alan hastalar kemoterapi almayan hastalara göre daha çok bulantı ve kusma yaşamakta olup, kemoterapi hastalarının gastrointestinal fonksiyonları daha kötüdür.

Kemoterapinin diğer tedavilere göre daha çok bulantı, kusma sorununa neden olduğu ve fonksiyonu olumsuz etkilediği belirlenmiştir. Bu nedenle, kemoterapi tedavisi alan hastaların bulantı-kusma yönetiminin etkin yapılması, antiemetik tedaviler ve farmakolojik olmayan girişimler ile gastrointestinal fonksiyonların desteklenmesi gerekmektedir.

KAYNAKÇA

[1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018; 68(6): 394-424.

[2] Gültekin M. ve Boztaş G. "Türkiye Kanser İstatistikleri, Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Ocak, 2014, Ankara."

[3] Runowicz CD, Leach CR, Henry NL et al. American Cancer Society/American Society of Clinical Oncology Breast Cancer Survivorship Care Guideline. J Clin Oncol. 2016; 34(6): 611-635.

[4] Senkus E, Kyriakides S, Ohno S et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2015; 26 Suppl 5: v8-v30.

[5] Kokkonen K, Saarto T, Mäkinen T et al. The functional capacity and quality of life of women with advanced breast cancer. Breast Cancer. 2017; 24(1): 128-136.

[6] Jałtuszewska S, Basiński A. Quality of life and functional status of patients treated for neoplastic disease in mid-northern Poland. Appl Nurs Res. 2016; 32: 85-90.

[7] Bektaş HA, Akdemir N. Kanserli bireylerin fonksiyonel durumlarının değerlendirilmesi. Turkiye Klinikleri J Med Sci. 2006; 26(5): 488-499.

[8] Schipper H, Clinch J, McMurray A. Measuring the quality of life of cancer patients: the Functional Living Index-Cancer: development and validation. J Clin Oncol. 1984; 2(5): 472-483.

[9] Baykara O. Kanser Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar. Balıkesir Sağlık Bilimleri Dergisi. 2016; 5: 154-165.

[10] Cardoso F, Costa A, Senkus E et al. 3rd ESO–ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3). Ann Oncol. 2017; 28(1): 16–33.

[11] Kocaman Yıldırım N, Kaçmaz N, Özkan M. İleri evre kanser hastalarının karşılanmamış bakım gereksinimleri. Psikiyatri Hemşireliği Dergisi 2013;4(3):153-158.

[12] Ramchand SK, Lim E, Grossmann M. Adjuvant endocrine therapy in women with oestrogen-receptor-positive breast cancer: how should the skeletal and vascular side effects be assessed and managed?. Clinical endocrinology 2016; 85 (5): 689-693.

[13] Stratton J, Hu X, Soulos PR. Bone density screening in postmenopausal women with early-stage breast cancer treated with aromatase inhibitors. Journal of oncology practice. 2017: 13 (5): e505-e515.

[14] Tremblay D, Patel V, Fifer KM, et al. Management of bone health in postmenopausal women on aromatase inhibitors (AIs): a single health care system experience. Support Care Cancer. 2018; 26(1): 197-202.

[15] White R. et al. Quality of Life (QOL), Functional Status (FS), and Survival in Triple Negative Breast Cancer (TNBC): Discordance of Definitions Among a Targeted Literature Review and Stakeholder Interviews. Value in Health.2017; 20(9): A453.

[16] Wright LE, Harhash AA, Kozlow WM et al. Aromatase inhibitor-induced bone loss increases the progression of estrogen receptor-negative breast cancer in bone and exacerbates muscle weakness in vivo. Oncotarget. 2017; 8(5): 8406-8419.

[17] Xu X, Chlebowski RT, Shi J et al. Aromatase inhibitor and tamoxifen use and the risk of venous thromboembolism in breast cancer survivors. Breast Cancer Res Treat. 2019; 174(3): 785-794.

[18] Clemons M, Bouganim N, Smith S et al. Risk model-guided antiemetic prophylaxis vs physician's choice in patients receiving chemotherapy for early-stage breast cancer: a randomized clinical trial. JAMA Oncol. 2016; 2(2): 225-231.

[19] Navari RM, Aapro M. Antiemetic prophylaxis for chemotherapy-induced nausea and vomiting. New England Journal of Medicine. 2016; 374(14): 1356-1367.

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE İLAÇ VE TIBBİ CİHAZ KURUMU

Türk Farmakope Dergisi 2019, 4(4): 100-136
© Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu 2019

YARARLI BİLGİ VE DOKÜMANLAR

Türk Farmakopesi Terimleri

TERİM	KARŞILIK
abaxial	eksenden uzak taraf, eksen dışı
abdominal	abdominal
abnormal	normal olmayan, anormal
absence of	yokluğu
absorbable coated sponge	absorbe olabilen/emilebilen kaplı sünger
absorbency	soğurganlık
absorption	soğurum
absorption maxima	en yüksek soğurumlar
absorption maximum	en yüksek soğurum
acceptable	kabul edilebilir
acceptance criterion	kabul ölçütü
accurately	doğru olarak, tam olarak
achene	aken
acicular	iğnemsi
acid value	asitlik değeri
acidify	asitlendirme
acidity	asitlik
acquisition	veri toplama
actinic light	kısa dalga boylu, parlak ışık
active immunization	aktif aşılama, etkin bağışıklama
active pharmaceutical ingredient	aktif farmasötik bileşen
active substance	etken madde
actual exposure	gerçek maruziyet
adaxial	eksene bakan, eksene yakın taraf
adjuvanted vaccine	adjuvan içeren aşı
administration system	uygulama sistemi
adsorption	yüzeye tutunma
advanced therapy medicinal products	ileri tedavi tıbbi ürünleri, ileri tedavi ilaçları
adulteration	katıştırma, tağşiş
adventitious agent	dış kaynaklı ajanlar

TERİM	KARŞILIK
adventitious root	ek kök
aerial part	topraküstü kısım
aerosol	aerosol
agent	ajan
agglomerated	topaklanmış
aggregate	küme, topak
air-plug	hava tıkacı
air-tight	hava geçirmez
aliquot	bölüt, kısım
alkaline-earth	toprak alkali
alkalinity	baziklik
allow to stand	beklemeye bırakmak
almost white	beyazımsı, beyaza yakın
alternating with	almaşık olarak, seçenek olarak
ambient air	ortam havası
amide	amit
amorphous	amorf, şekilsiz
ampholyte	amfolit
amplitude	şiddet
analyzer	analizör
anastomosis	anastomoz, birleşen ara ve yan damarlar
angular	açılı, köşeli
anhydrous	susuz
anion-suppresser column	anyon-baskılayıcı kolon
annular	halka şeklinde, halkalı
anomocytic	anomositik
anticlinal	çevreye dik, tabakaları yukarı doğru dış bükey olan, kemer
anticoagulant and preservative solution for blood	kanın pıhtılaşmasını önleyici ve koruyucu çözelti
antimicrobial preservative	antimikrobiyal koruyucu
antisens transcript	antisens transkript
apparatus	aygıt, cihaz
apparent viscosity	görünür vizkozite
appear	belirme/görünme
appearance	görünüm
application	uygulama
approximately	yaklaşık

TERİM	KARŞILIK
articulated	eklemli, boğumlu
assay	tayin
astringent taste	buruk tat
attach/attached	ekli
attenuated	zayıflatılmış
auxiliary electrode	yardımcı elektrot
auxillary substances	yardımcı maddeler
avoid repeated freezing and thawing	tekrar dondurup çözmekten sakının
background	zemin, arka alan
bark	kabuk
base-deactivated end capped	baz ile etkisizleştirilerek kapatılmış
baseline	temel seviye, başlangıç düzeyi, ana hat
batch	seri
bath additive	banyo katkı maddesi
be extrapolated to the origin	başlangıç noktasına kestirim
beaded	boncuklu
beak	gaga, uç
beaker	beher
beam	ışın
bearing	meyve veren, taşıyan
bee smoke paper	arı tütsü kağıdı
bee smoke stick	arı tütsü çubuğu
bee-hive	arı kovanı
bee-hive solution	arı kovanı çözeltisi
before use	kullanmadan önce
biantennar	iki almaçlı, iki antenli
bifurcate	ikiye çatallı
bilabiate	iki dudaklı
bioassay	biyotayin
bioburden	biyoyük, canlı mikroorganizma yükü
bioidentity	biyokimlik, biyolojik tanımlama
biological activity	biyolojik aktivite
biological reference preparation	biyolojik şahit ürün
biomarker	biyobelirteç
birefringence	çiftkırılım
bitter	acı
bitterness	acılık

TERİM	KARŞILIK
blackish-brown	siyahımsı kahve
bladder	kese, mesane
bladder irrigation	mesane yıkama çözeltisi
blank	boş, karşılaştırma, kör
blank test	boş test, karşılaştırma/kör testi
blocking reagent	durdurucu/engelleyici reaktif
blotting	blotlama
blunt	küt
boat	kayık
body cavity	vücut boşluğu
body mass	vücut kütlesi
body weight	vücut ağırlığı
boil gently	hafifçe kaynatılır
booster	bağışıklık güçlendirici, hızlandırıcı
boot	kılıf
bordered pit	kenarlı geçit
bovine	sığır
branched	dallanmış
briefly triturate	kabaca ezme
bright light	parlak ışık
brittle	gevrek, kırılgan
broth	sıvı besiyeri
buffering agent	tamponlayıcı
bulk	bulk, yığın
bulk density	bulk/yığın yoğunluğu
bundle	demet
cachet	kaşe
cake	katılaşma
calculation of content	içerik hesabı
calf	dana/buzağı
calving	yavrulama
camphoraceous	kafurumsu
capillary	kılcal
capitate	baş şeklinde
capsule	kapsül
capsule, hard	sert kapsül
capsule, soft	yumuşak kapsül

TERİM	KARŞILIK
carbon dioxide-free water	karbondioksitsiz su
carrier	taşıyıcı
carry out	uygulanır, yapılır
carry out a blank titration	boş/karşılaştırma/kör titrasyonu yapılır.
category	sınıf
cattle	büyükbaş
caustic	yakıcı
cautiously	dikkatle, dikkatli
cavity	oyuk, boşluk, kovuk, çukur
cell detachment	hücre ayrılması, hücrenin yüzeyden kaldırılması
cell line	hücre hattı
cell manipulation	hücre işleme, hücre manipülasyonu, hücreye işlem uygulama
cell strain	hücre dizisi
certified reference material (CRM)	sertifikalı şahit madde (CRM)
chamber	odacık
change	değişim, dönüşüm
channeled	oluklu, kanallı
characters	özellikler
charged variants	yüklü türler
chemical reference substance (CRS)	kimyasal şahit madde (CRS)
chewable capsule, soft	çiğnenebilir yumuşak kapsül
chewable tablet	çiğneme tableti, çiğnenebilir tablet
chewable/dispersible tablet	çiğnenebilir/dağılabilir tablet
chiral	kiral
chromophore	kromofor
chromophoric reagent	renkyapıcı reaktif
chromogenic	renk oluşturucu
classification	sınıflandırma
clavate	çomaksı
clear	berrak, belirgin, net
clear supernatant liquid	üstteki berrak sıvı
cleft	yarık, çatlak
cleavage	yarılma
closely	yakın, sıkı sıkı
cloud point	bulanıklık noktası
cloudy	bulanık

TERİM	KARŞILIK
cluster	küme
cluster crystal	druz
coagulum	pıhtı
coarse	kaba
coated granules	kaplı granül
coated tablet	kaplı tablet
collapsed	çökmüş
collar	boyun, tasma
collisional	çarpışma
collodion	kolodyon
colouring matter	renklendirici madde
colourless	renksiz
columella	kolumela
combined	birleşik, kombine
combined advanced therapy medicinal products	birleşik/kombine ileri tedavi tıbbi ürünleri
combination	kombinasyon, birleşik
combustion flask	yakma kabı
compensation	dengeleme
comparison	karşılaştırma
compartmented	kompartmanlı
compensation liquid	dengeleme sıvısı
compensation solution	dengeleme çözeltisi
compensatory	dengeleyici, düzeltici
complement	tamamlayıcı
complementary	tamamlayıcı
completely soluble	tamamen çözünür
composed	oluşan
composite	kompozit
composition	bileşim, yapı, kompozisyon
composition of fatty acids	yağ asitleri bileşimi
compound	bileşik
compounding drug	majistral ilaç
compressed lozenge	pastil tablet
concentration	derişim
concomitant	eşlik eden
condensation products	yoğunlaştırma ürünleri

TERİM	KARŞILIK
conductivity	iletkenlik
conical flask	erlen
conical flask with a ground-glass neck	şilifli erlen
conjugate	konjugat, konjuge
consistent	tutarlı, yeterli
constriction	daralma, sıkışıklık
contact activator	bağlantı etkinleştirici
contamination	bulaşma, kirlenme
content	içerik
continuous-release intraruminal device	sürekli salım yapan rumen içi cihaz
conventional	geleneksel
conversion factor	dönüşüm faktörü
copiously	fazla miktarda, çok fazla
corrected	düzeltilmiş
correction factor	düzeltme faktörü
cortex	kabuk, korteks
coulometric	kulometrik
covering trichome	örtü tüyü
crateriform	krater şeklinde
cream	krem
cremocarp	şizokarp
crenate	oymalı
criteria	ölçütler
critical micelle concentration	kritik misel derişimi
cross	çapraz, çaprazlama, enine, hibrit
crucible	kroze
crumpled	buruşuk
cryoprobe	kriyoprob
crystal violet	kristal viyole
crystalline	kristal
cultured	üretilmiş, kültüre edilmiş, kültürü yapılmış
cured	sertleştirilmiş, düzeltilmiş, yapılandırılmış
curved	kıvrık
cytopathic	sitopatik
damp precision wipe	nemli hassas bez
darkening	koyulaşma, kararma
decant	aktarma

TERİM	KARŞILIK
decante	aktarmak
decay	bozunma, çürüme
decimal algorithm	ondalık algoritma
decolourises	renksizleşme
decomposition	bozunma
deep	koyu, yoğun, derin
deeper bluish	daha koyu mavi, lacivert
deficient	yoksun
defined	tanımlı
definition	tanım
defoaming activity	köpük giderici aktivite
degassed	gazsızlaştırılmış
degradation	bozunma, parçalanma
degree of substition	yer değiştirme derecesi
delayed release dosage form	geciktirilmiş salım sağlayan dozaj şekli
deliquescent	sıvılaşan
delivered dose	verilen doz
denaturation	denatürasyon
dense	yoğun
density	yoğunluk
dental	diş
dental cement	diş dolgu maddesi
dental stick	diş çubuğu
dentate	dişli
denture lacquer	diş cilası
depressed	çökük, basık, baskılanmış
derivatization solution	türevlendirme çözeltisi
desiccator	desikatör, kurututar kap
design	tasarım
design space	tasarım alanı
desorption	yüzeyden salım
destroy	yıkmak
destruction	yıkım
detectable impurity	saptanabilir safsızlık
detection	saptama, tespit
detector	algıç, saptayıcı, dedektör
deteriorated	bozulmuş

TERİM	KARŞILIK
determined	belirlenen, saptanan
detoxification	zehirsizleştirme
develop	geliştirmek, sürüklemek
development	gelişme, sürüklenme
development: over 2/3 of the plate	sürüklenme: plağın 2/3'ünün üzerinde bir ilerleme
development: over a path of 15 cm.	sürüklenme: 15 cm üzerinde bir ilerleme.
development: over half of the plate	sürüklenme: plağın yarısından fazla
device	aygıt, cihaz, düzenek
dextrorotatory	sağa çeviren
diagnostic	belirleyici, tanı, tanısal, tanılayıcı
diagnostic characters	belirleyici özellikler, tanısal özellikler
die	kalıp
differential refractometer	ayrımsal kırınımölçer
digestion	sindirim
diluent	seyreltici
diluted	seyreltik
dip concentrates	daldırma derişikleri
dip emulsion	daldırma emülsiyonu
dip solution	daldırma çözeltisi
dip suspension	daldırma süspansiyon
disc	disk
disc flowers	tüpsü çiçekler
discharge ionization	atım iyonizasyonu
disintegrate	dağılma
disperse	dağılan
dispersible	dağılabilir
dispersion	dağılım, dispersiyon
displacement	yerini alma, yerine geçme
disregard	yoksayma
disregard any spots remaining at the points of application	başlama noktasında kalan lekeler yok sayılır
disruptive	parçalayıcı
dissociation	ayrışma
dissolution	çözünme
distal	uç
distillated	damıtık
distillation	damıtma

TERİM	KARŞILIK
diverge	birbirinden uzaklaşmak, dışa doğru yönelmek
documentation	belgeleme
donor	verici
dorsal	sırt
dorsiventral	sırt karın yönlü
doubling of the peak	ikileşen doruk
down-stream processing	alt akım/akış işlemi
dried substance	kuru madde
drop point	damlama noktası
droplet	damlacık
drug substance	etken madde
drupe	drupa, eriksi
drying	kurutma
dull redness	donuk kızarıklık
dummy scans	kısa taramalar
dust proof	toz geçirmeyen
dynamic viscosity	dinamik viskozite
efflorescence	çiçek açma, tozlaşma, olgunlaşma
efflorescent	çiçek açan, olgunlaşan, tozlaşan
effluent	akış, geçiş
elongated	uzatılmış
eluate	elüat, yıkantı
elute	ayrıştırmak, yıkayarak ayrıştırmak
elution	ayırım, sağım
elution order	ayırım sırası, sağım sırası
emission	yayım
empirical	deneysel
emulsifying agent	emülgatör, emülsifiyan, emülsifiye edici/yüzey etken madde
enantiomer	enansiyomer, enantiyomer
end-capped	ucu kapatılmış
end-capped polar-embedded	polar-gömülmüş kapatılmış uç
end-capping	uç kaplama, uç kapatma
endocervical	dölyatağı boyu, rahim ağız kanalı
endosinusial	sinüsiçi
endotracheopulmonary	trake-akciğeriçi
end-point	dönüm/bitiş noktası

TERİM	KARŞILIK
exocarp	ekzokarp
epilesional solution	yara çözeltisi
epizooties	salgın hayvan hastalıkları
equilibration	dengelenme, denge, dengeleme
equilibration: with the mobile phase for about 1 h	dengelenme: hareketli fazla yaklaşık 1 saat.
equipment	donanım, cihaz
essential oil	uçucu yağ
etching test	aşındırma testi
evaporating dish	buharlaştırma kabı
except where otherwise prescribed	aksi belirtilmediği sürece
excipient	yardımcı madde, eksipiyan
excitation	uyarma
excretion	boşaltım, salgılama
executive summary	içerik özeti
exine	ekzin
exponential	üstel
expressed as hydrogen peroxide	hidrojen peroksit olarak ifade edildiğinde
external indicator	dış gösterge, harici belirteç
extinction	sönme
extracellular	hücre dışı
extract	özüt
extractable volume	alınabilir hacim
extractant	özütleyici
extraction	özütleme
extraneous factor	dış etmen
extrapolation	çıkarsama
extemporaneous preparation	kullanılmadan hemen önce hazırlanan preparat
extemporaneous preparation of radio-pharmaceutical	kullanılmadan hemen önce hazırlanan radyofarmasötik ürün
fade	solmak
faint	keskin olmayan (koku), soluk (renk)
fatty oil	sabit sağ
ferri	demir III
ferric	demir III bileşikleri
ferro	demir II
fiber	lif, sklerenkima demeti

TERİM	KARŞILIK
fibre	lif, sklerenkima demeti
fibrous	lifli, ipliksi
field strength	alan gücü
field studies	saha çalışmaları
film-coated	film kaplı
filtrate	süzüntü
final drug product	bitmiş ilaç, tam mamul
final product	bitmiş ürün, son ürün
final test	son deneme
fine	ince, pürüzsüz
finely powdered	iyice/ince toz edilmiş
fineness	incelik
first identification	ilk tanıma
fission	füzyon
fissure	çatlak, yarık
fixed	sabitlenmiş
flake	tabaka, pulcuk
flaky	pul pul, pullu
flame ionization	alevli iyonlaştırma
flammable	alevlenir, alev alabilir, yanıcı
flanged-end	sızdırmaz uçlu
flask with a ground-glass neck	şilifli cam balon
flat	düz, yassı
flattened	düzleştirilmiş, yassılaştırılmış
flavouring	lezzetleştirici
fleshy	etli
flexuous	eğrilmiş, eğri büğrü
flocculent	topaksı
flock	sürü, yığın
floret	çiçekçik
flourometric intensity	florimetrik şiddet
flow meter	akışölçer
flow rate	akış hızı
flow rate of post-column solution: 0.3 mL/min.	kolon sonrası çözelti akış hızı: 0.3 mL/dk.
flow rate: 0.7 mL/min	akış hızı: 0.7 mL/dk.
flower heads	çiçek durumları, çiçek başları

TERİM	KARŞILIK
flow-through cell	sürekli akış hücresi
fluffy	yumuşak tüylü
fluorescence	floresans
fluorescent	floresan
foliaceous	yapraksı
follicle	folikül
foreign	yabancı
for human use	beşeri, insanda kullanılan, insan kullanımı için
Fourier transform spectrometer	Fourier dönüşüm spektrometresi
fraction	bölüntü, parça, kısım
fracture	çatlak, kırık
fragile	kırılgan
fragment	parça, kısım, bölüm
free	serbest, yoksun
free acid	serbest asit
free radical	serbest radikal
freely soluble	kolay çözünür
freshly prepared	taze hazırlanmış
friability	ufalanma, aşınma
friable	ufalanabilir
froth	köpürmek, köpük
full-course immunization	tam bağışıklama
fume hood	çeker ocak
fuming	dumanlı
fungi	mantar
furrow	oluk, çizgi, çukur
fused silica	erimiş, kaynaşmış silika
fusiform	iğ şeklinde
gargle	gargara
gas burner	bek ocağı
gastroenteral	mide-bağırsak
gastro-resistant	midede dayanıklı
gating	kapılama, geçitleme
gel	jel
gelatinous	jelatinimsi, peltemsi
gel-clot	jel çökme
gelling agent	jelleştirici madde

TERİM	KARŞILIK
gene expression	gen anlatımı, gen ifadesi
gene therapy medicinal products	gen tedavisi tıbbi ürünleri, gen tedavisi ilaçları
gene transfer medicinal products for human use	beşeri gen aktarımı tıbbi ürünleri, beşeri gen tedavisi tıbbi ürünleri, beşeri gen tedavisi ilaçları
genetically	genetik olarak
genetic insert	genetik insert/ek
genetic material	genetik materyal
genetically modified cells	genetiği değiştirilmiş hücreler, genleri değiştirilmiş hücreler, genetik olarak değiştirilmiş hücreler
gentle heating	hafifçe ısıtarak
gingival	dişeti
glabrous	çıplak, tüysüz
glacial acetic acid	glasiyal asetik asit
glandular trichome	salgı tüyü
glass rod	cam çubuk
globular	küresel
gradient	değişen
graduated cylinder	mezür
granular	taneli
granule	granül
greasy	yağlı
greenish	yeşilimsi
green-tinged	yeşillenmiş
greft	yama
gritty	dayanıklı
groove	oluk
ground-glass stopper	şilifli cam kapak
ground-glass-stoppered cylinder	şilifli cam kapaklı mezür
ground-glass stoppered tube	şilifli cam kapaklı tüp
growth	üreme, çoğaltma
growth medium	büyüme ortamı
growth promotion	besiyerinin üretebilirliği
gutter	oluk
hairy	tüylü
hamster	hamster
harmonization	uyumlaştırma, uyum
harvest	toplama, hasat

TERİM	KARŞILIK
hazard	tehlike
hazy	bulanık
headspace	tepe boşluğu
headspace of vessel	kabın üst boşluğu
heartwood	odun özü
heat-inactivated	ısı ile etkisizleştirilmiş
heating block	ısıtıcı blok
heavy metal	ağır metal
heifer	düve
hemihydrate	yarı sulu
herbal drug	bitkisel drog
herbal drugs preparations	bitkisel drog preparatları
herbal tea	bitkisel çay
heterogeneity	heterojenite
heterogeneous	heterojen
hold time	bekleme süresi
holding temperature	bekletme sıcaklığı
hollow	oyuk, boşluk, boş, çukur
hollow-cathode lamp	oyuk katot lamba
homogeneous	homojen, bağdaşık
horny	boynuzlu
host cell	konak hücre
host-cell-derived	konak hücre kaynaklı
HPLC grade	YBSK saflığında
human dose	insan dozu
hydrogenated	hidrojenlenmiş
hydrolysis	hidroliz, sulu ayrışım
hygroscopic	nemçeker
iced water	buzlu su
identical	özdeş
identical volumetric flask	özdeş balonjoje
identification	tanıma
identification of spots	lekelerin tanınması
if applicable	uygun durumlarda, uygulanabiliyorsa
ignited substance	yakılmış madde
ignition	yakma
immediately	hemen

TERİM	KARŞILIK
immersion	daldırma
immunization	bağışıklandırma, bağışıklama
immunized	bağışık
immunoblotting	antikorla işaretleme
immunogenic	immünojenik, bağışıklık sistemini uyaran
immunogenicity	immünojenisite
impaction	ayrışma
impactor	ayrıştırıcı
imperfectly	eksik olarak
implant	implant
impregnated	emdirilmiş
impregnated dressing	ilaçlı sargı
impregnated pad	ilaçlı tampon
impregnated plug	emdirilmiş tıkaç
impurity	safsızlık
in air	havada
in house reference product (ırp)	kurumiçi şahit ürün (ırp)
in justified and authorized circumstances	belirlenmiş ve onaylanmış koşullarda
in situ	*in situ*
in the same manner	aynı şekilde
in vacuo	vakumda
inactivated	etkisizleştirilmiş
incinerate	yakıp kül etmek
incised	sivri loplara kesilmiş, dik derin dişli, çentikli
incision	kesik, yarık
incomplete	tamamlanmamış
incubation	inkübasyon/kuluçka
indehiscent	açılmayan
index	dizin
indicated	belirtilen
indicator electrode	belirteç elektrot
indumentum	tüy örtüsü
inert	inert, tepkimesiz
inflexion	büküm, bükülme, dönüm
infrared	kızılötesi
inhalation gas	inhalasyon gazı, soluma gazı

TERİM	KARŞILIK
initial mobile phase composition	başlangıç hareketli faz bileşimi
injection	enjeksiyon
injection port	enjeksiyon yuvası
inlet	giriş
inline	hatta
inoculate	aşılama
inoculation	ekim
insoluble matter	çözünmeyen madde
inspiration	nefes alma
instant herbal tea	çözünebilir bitkisel çay
instantaneous	anlık, ani, ansızın
instrument	cihaz
intact	bütünleşik
integer	tam sayı
integration	bütünleşme
integrity	bütünlük
intense	koyu, kesin, yoğun
intensely coloured	koyu renkli
intensity standard	doygunluk standardı
interfering	girişimsel
interferometer	girişimölçer
interlocking	birbiriyle kenetlenen
intermediate	ara ürün
internal standard	iç standart
interrupted	kesintili
intestinal gel	bağırsak jeli
intra-articular	eklem-içi
intracerebral	beyin içi
intramammary	meme içi
intraperitoneal	karın zarı içi, periton içi
intrauterine	rahim içi
intravaginal ring	vajina içi halka
intravesical	mesane içi
intrinsic	gerçek, özgün
inverted microscope	invert mikroskop
involucre	involukrum
irradiation	ışıma, ışınlama

TERİM	KARŞILIK
irregularly	düzensizce
irradiation frequency offset	ışınlanma sıklık dengesi
irrigation solution	yıkama çözeltisi
isocratic	eşgüçlü, sabit bileşimli, tekdüze
isocratic elution	izokratik ayırım
isodiametric	eş çaplı
isoelectric focusing	izoelektrik odaklama
isolation	ayrıklama
isotherme	eşsıcaklık
it complies with the assay	tayin ile uyumludur
it complies with the limits of assay	tayin sınırları ile uyumludur
juice	özsu
keel	omurga, yaprak damarı
kit for implant	implant kiti
kit for radiopharmaceutical preparation	radyofarmasötik hazırlamak için kit
knob	yumru, top, topuz
knotted	düğümlü, budaklı
knotty	boğumlu
labelling	etiketleme, işaretleme
labile	kararsız
laevorotatory	sola çeviren
lanceolate	mızraksı
large volume parenteral	büyük hacimli parenteral
laryngopharyngeal	gırtlak-yutak
laser diffraction analysis	lazer kırınım analizi
last eluting peak	son çıkan doruk
lateral	yan
leaflet	foliol, küçük yaprak, yaprakçık
leafy	yapraklı
legal basis	yasal dayanak
lenticel	kovucuk
lenticular	merceksi
lick block	yalama taşı
lifesaving product	hayat kurtaran ürün
light of phenomena	ışık durumu
light petrolatum	petrol eteri
light yellow	açık sarı

TERİM	KARŞILIK
light-absorbing impurities	ışık emici safsızlıklar
lignified	odunlaşmış
ligulate	dilsi
ligule	dilcik
limit	sınır
limit of detection	tespit sınırı
luminescent	ışımalı
line (emission line)	bant
linear	çizgisel, doğrusal, şeritsi
linear velocity	doğrusal hız
liquefied gas for dental use	dişe uygulanan sıvılaştırılmış gaz
liquid chromatography	sıvı kromatografisi
litmus paper	turnusol kağıdı
living tissue equivalent	canlı doku eşdeğeri
longitudinal section	boyuna kesit
longitudinally	boyuna, uzunlamasına
loop injector	döngü enjektör
loosely	gevşekçe
loss on drying	kurutmada kayıp
loss on ignition	yakmada kayıp
lot	seri
low-passage	zayıflatılmış geçişli
lozenge	pastil
lustrous	parlak
lyophilizate	liyofilizat
lysis	hücre çözülmesi, yıkılması
macerate	yumuşatma
magistral	majistral
main compound	ana bileşik
malleable	biçimlendirilebilir, şekillendirilebilir
mammalian	memeli
manipulation	manipülasyon, işlem görme, işleme, güdümleme
manufacture	üretim
marked	işaretli
markedly	bariz, önemli derecede
marker	belirteç
mass distribution ratio	kütle dağılım oranı

TERİM	KARŞILIK
master cell bank	ana hücre bankası
master seed lot	ana tohum serisi
material	madde, malzeme
matrix	taşıyıcı, ortam
matrix for implantation	implantasyon için ortam
maximum	en fazla/yüksek
may be omitted	göz ardı edilebilir
medicated	ilaçlı
medicated chewing-gum	ilaçlı sakız
medicated collar	ilaçlı tasma
medicated nail lacquer	ilaçlı tırnak cilası
medicated pellets	ilaçlı pellet
medicated pendant	ilaçlı bandaj
medicated plaster	ilaçlı yapışkan bant
medicated sponge	ilaçlı sünger
medicated thread	ilaçlı iplik
medicated vaginal tampon	ilaçlı vajinal tampon
medicinal gas, compressed	tıbbi gaz, sıkıştırılmış
medicinal gas, cryogenic	tıbbi gaz, dondurucu
medicinal gas, liquefied	tıbbi gaz, sıvılaştırılmış
medium	besiyeri, ortam
medullary rays	öz kolları
melting point	ergime noktası
membrane filter	membran filtre
menstruum	çözücü madde
method	yöntem
methodology	metodoloji, yöntem bilimi
micellar	misel
microbial	mikrobiyal
microbial contamination	mikrobiyal bulaşma
midrib	orta damar
migration	göç
minimal	en az/düşük, önemli olmayan
minimal manipulation	düşük işlem görme, minimal manipülasyon
minimum volume	en az/düşük hacim
miscible	karışır
mix by swirling	döndürerek/döndürülerek karıştırılır

TERİM	KARŞILIK
mobile phase	hareketli faz
mock vaccination	antijensiz aşılama
mode	yöntem
moderately	kısmen, orta düzeyde
modification	değişiklik, uyarlama
modified	değiştirilmiş
modifier solution	değiştirici çözelti
moisten	nemlendirmek
mole fraction	mol kesri
monoclonal	tek tip hücre kaynaklı, monoklonal
monolayer	tek tabaka
monolithic	yekpare
morbidity	hastalık oranı
mortality	ölüm oranı
mouthwash	ağız çalkalama sıvısı
mucilaginous	müsilajımsı
muffle furnace	kül fırını
mull	saydam karışım
nail solution	tırnak çözeltisi
nasal	nazal
native	doğal
natural sources	doğal kaynaklar
nauseous	mide bulandırıcı
nearly	hemen hemen
nebulization	nebulizasyon
neps	topakçık (pamuk)
neutralize	nötralize
neutralizing	nötralize etme
nitrogen	azot
nodular	boğumlu, düğümlü
nominal	anma
non-pressurized metered-dose	basınçlı olmayan ölçülü doz
non-volatile residue	uçucu olmayan kalıntı
normalization	normalleştirme
numerous	çok sayıda
oblique	eğimli
oblong	dikdörtgenimsi

TERİM	KARŞILIK
observation period	gözlem süreci
observed	gözlenmiş, gözlenen
obtained	elde edilen
obtuse	obtus, sivri ile yuvarlak arası
oculonasal	göz/burun
Office International des Epizooties' (OIE)	Uluslararası Salgın Hayvan Hastalıkları Ofisi
ointment	merhem
on further addition	daha fazla eklemelerde/ilavelerde
online	hatüstü
opalescence	opaklık
opalescent	opak
opaqueness	saydam olmayan
operating conditions	işlem koşulları
ophthalmic	göz
optical rotation	optik çevirme
optimal	en uygun
optimization	en uygunlaştırma, optimizasyon
orbital	yörünge
ore	mineral
orifice	açıklık
origin	kaynak, köken
orodispersible	ağız içinde dağılan
oromucosal	ağız içi mukozası
orthogonal	ortogonal, dikgen
oscillation	salınım
other detectable impurities	diğer saptanabilir safsızlıklar
outflow time	taşma zamanı
outspread	yayılmış
ovate	oval, ovat
oven	fırın
over a path of 15 cm	15 cm.'nin üzerinde bir ilerleme
ovo	yumurta
ovoid	yumurtamsı
oxidizing	oksitleyici
oxo	okso
oxygen combustion	oksijenle tüketme

TERİM	KARŞILIK
packing	dolgulu
paddle apparatus	palet cihazı
pale	soluk
papillose	papillalı
paralytic	paralitik
paralysis	felç
parameter	değişken
particle	partikül, parçacık
particle size distribution	partikül/parçacık büyüklüğü dağılımı
partly, partially	kısmen, kısmi
passage	pasaj, geçiş
paste	pat
pastille	pastil
pattern	desen, örüntü
peak	doruk, pik
peak splitting	doruk yarılması, pik yarılması
peak splitting may not always occur.	doruk (pik) yarılması her zaman oluşmayabilir.
peak-to-valley ratio	doruk (pik) -vadi oranı
pedicel	çiçek sapı
penetration enhancers	geçirgenlik arttırıcı
peptide mapping	peptit haritalama
per cent	yüzde, %
perceptible	algılanabilir
percolation	süzülme
percolator	filtre
performance	başarım
peripheral	çevresel
period	süreç
periodontal	dişeti
peroxide value	peroksit değeri
persistent taste	kalıcı tat
pessary	ovül
petal	taç yaprak
petiole	yaprak sapı
pharmaceutical technical procedure	farmasötik teknik işlem
pharmacopeial harmonization	farmakope uyumu
pill	hap

TERİM	KARŞILIK
pillules	pilül
pilose	yumuşak kılsı
pit	çukur
pith	öz, gövdenin veya dalın yumuşak orta kısmı
plasmid vectors for human use	beşeri/insanda kullanılan plazmit vektörler
plaster for provocation test	provokasyon testi için plaster
plate	tabaka, plak, plaka
platinoid	platinoit
procedure	işlem
point of inflexion	dönüm noktası
pointed	işaretlenmiş, sivri uçlu
policlonal	çok tip hücre kaynaklı
polygonal	çok köşeli
polyhedral	çok yüzlü
population	sürü, topluluk
pore size	gözenek boyutu/büyüklüğü
porosity	gözeneklilik
porous	gözenekli
port	giriş
portion	kısım, miktar
position	yer, konum
post-column solution	kolon sonrası çözelti
potency	potens, etkinlik
potential	gizil, potansiyel
potentization	güçlendirme
pouch	kese
poultice	lapa
poultry	kümes hayvanları
pour-on emulsion	stok/ana emülsiyon
pour-on solution	stok/ana çözeltisi
pour-on suspension	stok/ana süspansiyon
practically insoluble	hemen hemen hiç çözünmez
practically soluble	hemen hemen çözünür
preceding test	önceki test
precipitate	çökelti
precipitating solution	çöktürme çözeltisi
precolumn	ön kolon, kolon öncesi

TERİM	KARŞILIK
preconditioning	ön şartlandırma
precursor	öncül
premix for medicated feeding stuff	ilaçlı ön karışım
preparation	hazırlık
prescribed solution	tarif edilen/tanımlanan/belirlenen çözelti
pressurization	basınçlandırma
pressurized metered-dose	basınçlı ölçülü doz
pretreatment	ön işlem
primer	birincil, öncül
principal	esas, temel
procedure	işlem, uygulama
process capability	işlem/süreç yeterliliği
production	üretim
progeny	döl, soy
progressively	kademeli olarak
prolonged release dosage form	uzatılmış salım sağlayan dozaj şekli
prominent	çok belirgin, göze çarpan
proportion	oran
protect the solutions from light	çözeltiler ışıktan korunur
protected from light	ışıktan korunarak
protein marker	protein belirteci
protruding	çıkıntılı
protrusion	çıkıntı
protuberance	tümsek, kabarcık
provision	koşul
proximal	yakın
pubescent	kısa yumuşak tüylü
pulsatile-release intraruminal device	aralıklı salım sağlayan rumen içi cihaz
pulse delay	vuruş gecikmesi
pulse program	atım/vuruş programı
pulsed	atımlı
pulsed splitless	kesintisiz atım
pulseless	atımsız
pumice	sünger taşı
punctiform	nokta şeklinde
pungent taste	keskin tat
purged (instrument)	temizlenmiş

TERİM	KARŞILIK
purify	saflaştırmak
purple	mor
pusticulate	belirgin kabarcıklı
pyriform	armut şeklinde
pyrolysis	ısıl bozunma
quadrangular	dört köşeli
qualify	nitelendirmek, kalifiye etmek
qualified	nitelikli, kalifiye, vasıflı, özellikleri tanımlanmış
quality assurance	kalite güvencesi
quantified	ayarlı, nicelleştirilmiş
quantity	miktar, nicelik
quasi-analogue	yarı-analog
quenching	sönen, sönümleme
quenching zone	sönen leke
quilled	kıvrılmış
radially	ışınsal
radiate	ışıma, ışınsal
radiation	ışın, radyasyon
radical	radikal
radicle	kökçük, radikal
radioactive decay	radyoaktif bozunma
radiolabelling	radyoakif işaretleme
radionuclide generator	radyonüklit üreteç, radyonüklit jeneratörü
radiopharmaceutical precursor	radyofarmasötik öncül
radiopharmaceutical precursor, solution	radyofarmasötik öncül, çözelti
ramp time	erişme süresi
range	aralık, oran
rapid-flow filter paper	hızlı-akışlı süzme kağıdı
rayon	yapay ipek
reaction	tepkime
reagent	ayıraç, reaktif
reasonable	akılcı, makul
reassorted virus	reasorte virüs
recommendation	öneri
reconstituted	yeniden çözünmüş/yapılandırılmış
recovered	geri kazanılan

TERİM	KARŞILIK
recovery	geri kazanım
rectal	rektal
reducing	indirgen, indirgeyici
reducing sugar	indirgeyici/indirgen şeker
refer	kaynak almak
reference	şahit
reflux condenser	geriçeviren soğutucu
refractive index	kırılım imleci
related	ilgili
relative	bağıl
relative dansity	bağıl yoğunluk
relative percentage survival (rps)	bağıl hayatta kalma yüzdesi
relative retention	bağıl alıkonma
release	salım
relevant	ilgili
remain	arta kalan
repeatability	tekrarlanabilirlik
reporting threshold	rapor edilen eşik
reproduce	tekrar üretmek
reproducibility	tekrar üretilebilirlik
requirement	gereklilik
residue	kalıntı
residue on evaporation	buharlaştırmada kalıntı
residue on ignition	yakmada kalıntı
resinified essential oil	reçineleşmiş uçucu yağ
resinous	reçinemsi
resolution	ayırım gücü
resolving gel	ayırıcı jel
response factor	yanıt etmeni
resulting solution	elde edilen çözelti, son çözelti
retardation	geciktirme
retention time	alıkonma zamanı
reticula	ağ
reticulate	ağsı
reversion	eski haline döndürme
revised	düzenlenmiş, gözden geçirilmiş
rhomboidal	baklavamsı

TERİM	KARŞILIK
ridge	çizgi, sırt
rinse	yıkamak
ripe	olgun
rolled	yuvarlanmış
rootlet	kökçük
rotary evaporator	döner buharlaştırıcı
rotating viscometre	döner viskozimetre
round-bottomed flask	dibi yuvarlak balon
round-bottomed flask with a ground-glass neck	dibi yuvarlak şilifli balon
rounded	yuvarlatılmış,
rounded triangular	yuvarlatılmış üçgen
routine	alışagelen, alışılmış
rubbed	ovalanmış
run time	analiz süresi
sachet	saşe
safety	güvenlilik
salmonid	alabalık
sample	örnek
saponification value	sabunlaşma değeri
sapwood	yumuşak odun
scale	ölçek
scalp solution	kafa derisi çözeltisi
scaly	pullu
scarious	zarımsı
scattered	dağılmış, saçılmış
schedule	plan, program
sclereid	taş hücresi
scaffold	iskele
score	puanlama
scratching	kazıma
scrub	fırça
seal	kapatmak, mühürlemek, sızdırmazlık
sealant	yapıştırıcı
sealant matrix	yapıştırıcı ortam
sealant powder	yapıştırıcı toz
second identification	ikinci tanıma

TERİM	KARŞILIK
secretory trichome	salgı tüyü
sedimentation	çökelme, çökme
seed	tohum
seed material	ekim maddesi, tohum
semi-empirical	yarı deneysel
sepal	çanak yaprak
separating funnel	ayırma hunisi
separation	ayırım
separator	ayırıcı
septum	bölme
sequence	dizi
sequence analysis	dizi analizi
sequencer	dizileyici
sequencing	dizileme
sequentially	ardışık
series of graded volume	kademeli hacim serisi
seronegative	seronegatif
sero-response	serum yanıt
serovar	serotip
settled mass	çökmüş kütle
settling volume	çöken hacim
shallow	sığ, yüzeysel
shampoo	şampuan
sheath	kın
shift range	kayma aralığı
shiny flakes	parlak taneler
short term	kısa dönem
shoulder	omuz
signal-to-noise ratio	sinyal-gürültü oranı
significant	önemli
silanised	silanlanmış, silanlı
sinking time	batma zamanı
sintered-glass	sinterlenmiş/sinterli cam
sinuate	körfezli
sinuous	körfezli
size	boyut
size-exclusion chromatography	boyut ayırma kromatografisi

TERİM	KARŞILIK
slide	lam
slight excess	çok az miktarda
slightly	hafifçe
slightly soluble	az çözünür
slit	yarık
slurry	bulamaç
smallest necessary quantity	gerekli olan en küçük miktar
smokeless flame	dumansız alev
smooth	düz yüzeyli, pürüzsüz, yumuşak
solid state	katı hal
solidify	katılaşma, sertleşme, katılaştırmak, sertleştirmek
solitary	tek, yalnız başına
solubility	çözünürlük
solubilizing	çözünürleştirici
soluble	çözünebilir, çözünür
soluble tablet	çözünebilir/çözünür tablet
solute	çözünen
solution for blood fraction modification	kan fraksiyonu modifikasyonu çözeltisi
solution for haemodialysis/ haemofiltration	hemodiyaliz/hemofiltrasyon çözeltisi
solution S.	çözelti S.
solvent	çözücü
somatic cell therapy medicinal products	somatik hücre tedavisi tıbbi ürünleri/ilaçları
some decomposition may occur on drying.	kurutma sırasında bir miktar bozunma olabilir.
sonication	ultrasonik işlem
sonicate	ultrasonik işlem uygulama
sorption	emilme, soğurma
source	kaynak
sparingly soluble	zor çözünür
sparse	seyrek
species	tür
specific	özgül
specific absorbance at the absorption maximum	en yüksek soğurmada özgül soğurum
specific optical rotation	özgül optik çevirme
specification	spesifikasyon, özellikler

TERİM	KARŞILIK
specificity	özgüllük
specified impurities	belirlenmiş safsızlıklar
spectra	izgeler
spectral	izgesel
spectral range	izgesel aralık
spectrum	izge
spesific limit	özgül sınır
spesification	özellik
sphenoidal	kama biçimli
spherical	küresel
spherical difunctional bonded	küresel işlev bağlı
spherical difunctional bonded end-capped	küresel çift işlevli bağlı ucu kapatılmış
spheroidal	küresel, küremsi
spindle	mil
spirally	sarmal
split	yarılma
split ratio	yarılma oranı
splitless	kesintisiz
spot	leke
spot-on emulsion	damlatma emülsiyonu
spot-on solution	damlatma çözeltisi
spot-on suspension	damlatma süspansiyonu
sprey	sprey, püskürtme
spurious	taklit
spurred	mahmuzlu
squeeze	ezmek
stability	kararlılık
stabilize	kararlı
stabilizer	dengeleyici, koruyucu
staining	boyama
stalk	sap
staple	lif
starchy	nişastalı
starting substances	başlangıç maddeleri
stationary phase	sabit faz
steam	gövde

TERİM	KARŞILIK
stellate	yıldız
stem cell	kök hücre
stiff	sert
stock solution	stok/ana çözelti
stomach irrigation	mide yıkama çözeltisi
storage	saklama
strain	suş, tür
striated	çizgicikli
striation	çizgicik
striations	şeritli
strip	şerit
strong	kuvvetli
subcritical	kritikaltı
subculture	altkültür
subfusiform	hafifçe iğimsi
sublimate	süblimat
sublime	süblimleşme
sublingual	dilaltı
subspherical	hemen hemen küresel
substance to be examined	incelenecek madde
substitution	yer değiştirme
sub-visible particle	görünüraltı parçacık
sulphated ash	sülfat külü
sum of impurities other than a	a dışındaki toplam safsızlık
supercritical	kritiküstü
superimposed	üst üste çakıştırılmış, birleştirilmiş
supernatant	üst faz
suppository	supozituvar
suppressor regeneration solution	baskılayıcı yenileme çözeltisi
surface active agent	yüzey aktif madde
sustained-release	sürekli salım
sweep width	tarama genişliği
sweetening agent	tatlandırıcı
swelling	şişme
swirl gently	hafifçe sallanır
symmetry factor	simetri faktörü
syrupy	şurupsu

TERİM	KARŞILIK
system suitability	sistem uygunluğu
tamper-proof container	kurcalanamaz/emniyet belirteçli kap
tangential section	teğetsel kesit
taper	daralmak, incelmek
taproot	kazık kök
tared	darası alınmış
tassel	püskül, demet
teat dip	meme ucu daldırma sıvısı
terminal sterilization	terminal/son sterilizasyon
test animals	deney hayvanları
thermal	ısıl
thermal shock resistance	ısıl şok direnci
thickening agent	kıvam verici
threshold	eşik
pulse delay	vuruş gecikmesi
time of flight	uçuş zamanlı
timed activation period	zamanlanmış etkinleşme dönemi
timer	zamansayar
tissue engineered medicinal products	doku mühendisliği tıbbi ürünleri
toothpaste	diş macunu
topical	topikal
total	toplam
total ash	toplam kül
trace	eser
transfer-line	aktarım hattı
translucent	yarı saydam
transmammary	meme yoluyla
transmission	geçiş, geçirgenlik
transparent	saydam
transplacental	plasenta yoluyla
transverse section	enine kesit
treat each solution as follows	her çözelti aşağıdaki gibi işlemden geçirilir
treating	muamele edilen
triantenar	üç dallı
trichomes	tüyler
triturate	ezip, toz etmek
tropism	yönelim

TERİM	KARŞILIK
truncated	tepesi kesik
tubular	tüpsü, tüp şeklinde
turbid	bulanık
twig	ince dal
ultraviolet	morötesi
uncertainty factor	belirsizlik etmeni
uncomminuted	ufalanmamış
unctuous	kaygan
under nitrogen	azot altında
underground organ	toprakaltı organ
undue	aşırı, olağan dışı, uygun olmayan
undulate	dalgalı
uneven	pürüzlü
unicellular	tek hücreli
uniformity	tekdüzelik
uniformity of content	içerik tekdüzeliği
uniformity of dosage unit	doz birimi tekdüzeliği
uniseriate	tek sıralı
unless otherwise indicated or restricted	aksi belirtilmedikçe veya sınırlandırılmadıkça
unless otherwise justified and authorized	başka şekilde belirlenmedikçe ve izin verilmedikçe
unless otherwise prescribed	aksi belirtilmedikçe
unless otherwise prescribed or justified and authorized	başka şekilde belirtilmedikçe veya aksi belirlenmedikçe ve izin verilmedikçe
unlined	çizgisiz
unlubricated	kayganlaştırıcısız
unpleasant	hoş olmayan
unsaponifiable	sabunlaşmayan
unsaturated	doymamış
unspecified impurities	belirsiz safsızlıklar
upright	dik
up-stream processing	üst akım/akış işlemi
urethral emulsion	üretral emülsiyon
urethral gel	üretra jeli
urethral stick	üretra çubuğu
vaccinated	aşılı
vaccine composition	aşı bileşimi

TERİM	KARŞILIK
vaginal	vajinal
validate	geçerli kılma
validation	geçerlilik
variable amount of water	değişken miktarda su
variant	tür
variation	sapma
vascular bundles	iletim demeti
vascular tissue	iletim dokusu
vascular tissue from the leaflets	yaprakçıklardaki iletim dokusu
vector	taşıyıcı, vektör
vector-derived	taşıyıcı kaynaklı
vein	damar
velocity	hız
venom	zehir
vent-cock	havalandırma musluğu
ventral	karın
ventral suture	karın dikişi
verify	doğrulamak
verrucose	kabarcıklı, siğilli
very slightly soluble	çok az çözünür
very soluble	çok çözünür
vessel	damar, kap, odun borusu
veterinary medicinal product	veteriner tıbbi ürün
vial	vial
vigorously	kuvvetlice
violet	menekşe
virgin	işlenmemiş
virulence	öldürücülük, zehirlilik
virulent	öldürücü, zehirli
viscosity	viskozite
viscosity increasing agent	viskozite artırıcı madde
visible	görünür
volatile	uçucu
voltage	gerilim
volumetric flask	balonjoje
voluminous	hacimli
wadding	tampon, tıkaç

TERİM	KARŞILIK
warm slightly	hafifçe ısıtılır
wart	siğil, kabarcık
watch glass	saat camı
water for injection	enjeksiyonluk su
water repellant	su itici
water-bath	su banyosu
water-holding	su tutma
wavy	dalgalı
waxy	mumsu, mumlu
wedge	kama
well-filled container	tam doldurulmuş kap
wetting agent	ıslatıcı
where applicable	uygulanabilir olduğunda, uygunsa, uygulanabildiğinde, gerektiği hallerde
where appropriate	uygun olduğu durumlarda
where justified and authorised	uygun bulunduğu ve onaylandığı şekilde
where necessary	gerektiğinde
whole cell	bütün hücre
wild	yabani
wild virus	vahşi/yabani virüs
with the aid of ultrasound	ultrasonik işlem yardımıyla
withered	solmuş
without previous drying	önceden kurutmaksızın
work in a fume cupboard	çekerocakta çalışılır
working cell bank	çalışma hücre bankası
working seed lot	çalışma tohum serisi
working standard	çalışma standardı
wound stick	yara çubuğu
wrinkled	kırışmış
x for peak identification crs	doruğu tanımlanmış x crs
yellowish	sarımsı
zero fill	sıfırla doldurmak

Türk Farmakopesi Kısaltmaları ve Simgeleri

TERİM	KARŞILIK
An	atom numarası
(ATR) attenuated total reflection	zayıflatılmış toplam yansıtma
bp	k.n.
BRP	biyolojik şahit madde
bw	vücut ağırlığı
CE	kapiller elektroforez
CFU (colony forming unit)	kob (koloni oluşturan birim)
CRM	sertifikalı şahit madde
CRS	kimyasal şahit madde
e.g.	örneğin
ELISA	enzime bağlı immunosorban yöntem
EMA	Avrupa İlaç Kurumu
h.	sa.
HPAEC-PAD	atımlı amperometrik belirlemeli yüksek pH anyon değişim kromatografisi
HRS	bitkisel şahit madde
IEF	izoelektrik odaklama
IU	uluslararası ünite
i.e.	başka bir deyişle
ℓ	uzunluk
LC	sıvı kromatografisi
m/m	k/k
mL	mililitre
min.	dk.
mp	e.n.
Mr (relative molecular weight)	b*MA* (bağıl molekül ağırlığı)
MS	kütle spektrometrisi
Ø	çap
PGC	gözenekli grafit kromatografisi
Ph.Eur.	Av.Far.
s.	sn.
SDS-PAGE	sodyum dodesilsülfat poliakrilamit jel elektroforezi
see also	bk./bakınız
see Tests	bk. Testler
size: l = 0.25 m, Ø = 4.6mm	boyut: ℓ=0.25 m, Ø=4.6 mm;
TAMC (total aerobic microbial count)	toplam aerobik mikrobiyal sayım
TRID	tek radyal immunodifüzyon
TYMC (total yeast and mold count)	toplam küf ve maya sayım
VS	volumetrik çözelti
v/v	h/h
w/w	a/a
WHO	Dünya Sağlık Örgütü
YAME	Yağ asidi metil esteri
ξ	ξ