



ISSN: 2587- 120X

Cilt:2 • Sayı:1 • Yıl: Temmuz 2017

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

Dr. Biyolog Filiz KOÇ

Editör

Prof. Dr. Yalçın ÖZKAN

Editör Yardımcıları

Ecz. H. Murat BAYRAK
Bil. Uzm. Ecz. M. Emre ÖZDEMİRHAN
Dr. Kim. Müh. Fatma ERDEM
Dr. Ecz. Begüm EVRANOS AKSÖZ
Bil. Uzm. Ecz. Fatma Esra HASPOLAT

Yayın Kurulu

Prof. Dr. Recep AKDAĞ
Prof. Dr. Eyüp GÜMÜŞ
Dr. Hakkı GÜRSÖZ
Doç. Dr. İsmail Mert VURAL
Kim. Yücel DENER
Dr. Biyolog Filiz KOÇ
Prof. Dr. Yalçın ÖZKAN
Prof. Dr. Gülçin SALTAN İŞCAN
Prof. Dr. Erhan PALASKA
Prof. Dr. İmran VURAL
Prof. Dr. Bengi USLU
Prof. Dr. Esra AKKOL
Doç. Dr. Hakan EROĞLU
Doç. Dr. Emirhan NEMUTLU
Dr. Ecz. Begüm EVRANOS AKSÖZ
Bil. Uzm. Ecz. Ayşegül DEMİRTAŞ
Bil. Uzm. Ecz. M. Emre ÖZDEMİRHAN
Ecz. Hüseyin Murat BAYRAK

T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu,
Analiz ve Kontrol Laboratuvarları Daire Başkanlığı, Farmakope Birimi.
Tel No: 0312 465 57 41 • Belgeç: 0312 565 52 57
Elmek: Turkfarmakopedergisi@titck.gov.tr
Genel Ağ: <http://www.Turkfarmakopedergisi.gov.tr>

T.C. Sağlık Bakanlığı Yayın No : 1041

TİTCK Yayın No : 5

1. Baskı - ANKARA

Yayın Türü: Yaygın Süreli Yayın.

Yayın Şekli: 6 Aylık - 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: Anıl Reklam Matbaa Ltd. Şti.

Özveren Sokak No:13/A Kızılay / ANKARA • Tel: 0312 229 37 41 - 42

Basım Miktarı: 3000 Adet

BİLİMSEL KURUL

AKKOL Esra Prof. Dr., Ankara
ALĞIN YAPAR Evren Doç. Dr., Ankara
BAYRAK Hüseyin Murat Ecz., Ankara
ÇALIŞ Sema Prof. Dr., Ankara
ÇAPAN Yılmaz, Prof. Dr., Ankara
ÇELEBİ Nevin, Prof. Dr., Ankara
DEMİRTAŞ Ayşegül Bil. Uzm. Ecz., Ankara
DENER Yücel, Kim., Ankara
EKE Benay Can Prof. Dr., Ankara
ERGİNER Yıldız Özsoy Prof. Dr., İstanbul
EROĞLU Hakan Doç. Dr., Ankara
EVANOS AKSÖZ Begüm Dr. Ecz., Ankara
GÜMÜŞEL Belma Prof. Dr., Ankara
GÜMÜŞEL Bülent Prof. Dr., Ankara
GÜRSÖZ Hakkı Dr., Ankara
KARATAŞ Ayşegül Prof. Dr., Ankara
KOÇ Filiz Dr., Ankara
NEMUTLU Emirhan Doç. Dr., Ankara
ÖZDEMİRHAN M.Emre Bil. Uzm. Ecz, Ankara
ÖZER Özgen Prof. Dr. İzmir
ÖZKAN Özcan Doç. Dr., Ankara
ÖZKAN Sibel Ayşıl Prof. Dr., Ankara
ÖZKAN Yalçın Prof. Dr., Ankara
PALASKA Erhan Prof. Dr., Ankara
SALTAN İŞCAN Gülçin Prof. Dr., Ankara
TUNÇBİLEK Meral, Prof. Dr., Ankara
USLU Bengi Prof. Dr., Ankara
VURAL İmran Prof. Dr., Ankara

Bu yayını; T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu tarafından hazırlanmış ve bastırılmıştır. Her türlü yayını hakkı, T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumuna aittir. Kaynak gösterilmeksizin alıntı yapılamaz. Kısmen dahi olsa alınamaz, çoğaltılamaz, yayımlanamaz. Alıntı yapıldığında kaynak gösterimi "Türk Farmakope Dergisi " T.C. Sağlık Bakanlığı, yayını no, basıldığı yer ve yayını tarihi şeklinde olmalıdır. Ücretsizdir. Parayla satılamaz.

TÜRK FARMAKOPE DERGİSİ YAYIM KURALLARI

1. Türk Farmakope Dergisi, Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'nun yılda en az iki kez yayımlanan bilimsel yayın organıdır.

2. Türk Farmakope Dergisi, Türk Farmakopesi ve Dünya Farmakopeleri'nde yer alan İlaç, Eczacılık ve Tıbbi Cihaz konularındaki gelişmeleri konu alan araştırma, derleme, teknik doküman, bilgilendirme (bakış, görüş, yorum), editöre mektup türündeki yazıları yayımlar.

3. Türk Farmakope Dergisi, Dergi Yayım Kurulunun yayım kurallarına uymayan yazıları yayınlamama, düzeltilmek üzere yazarına geri verme veya danışmanlara inceletme yetkisi vardır. Yayım Kurulu, yazım kurallarına uygunluk sağlamak amacıyla, yayınlanması için gönderilen yazıların gözden geçirilip düzeltilmesini, kısaltılmasını veya yeniden düzenlenmesini isteyebilir.

4. Yayınlanması amacıyla dergiye gönderilen yazılar, yayına kabul edilmeden önce yayım kurulu ve en az iki danışmanın incelemesinden geçer. Yayım Kurulu gerek gördüğünde, danışman kadrosu dışındaki bilim insanlarının danışmanlığından yararlanabilir.

5. Yayınlanmak üzere dergiye gönderilen yazıların daha önce başka bir yerde yayınlanmamış, yayımlanmak üzere eş zamanlı olarak başka bir dergiye gönderilmemiş olması gereklidir. Bilimsel Kongrelerde yapılan sunumlar, bu durum belirtilerek yayımlanabilir.

6. Yazı dili Türkçedir. Yazılar Türk Dil Kurumu tarafından belirlenen dil bilgisi ve yazım kurallarına uygun olmalıdır. Türkçe yazılardaki terimler mümkün olduğu kadar öz Türkçe veya Latince olmalı, gereksiz, sık ve yerleşik olmayan kısaltmalardan kaçınılmalı, kaynaklarda mümkün olduğunca güncel kaynaklardan faydalanılmalıdır.

7. Yayımlanması için gönderilen yazılarda tüm yazarların imzalı onayını gösteren "Telif Hakkı Devri" formu doldurularak Turkfarmakopedergisi@titck.gov.tr adresine çevrimiçi olarak gönderilir.

8. 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 Yayım Kurulu sorumlu değildir. Eğer makalede daha önce yayınlanmış; alıntı yazı, tablo, resim vs. mevcut ise makale yazarı, yayın hakkı sahibi ve yazarlarından yazılı izin almak ve bunu makalede belirtmek zorundadır.

9. Yazılar, kenarlardan 3'er cm boşluk kalacak şekilde ve sayfaya yaslayarak, 11 birim büyüklüğünde, "Arial" karakteri ile 1.5 satır aralıklı olarak "Microsoft Word" programı ile yazılıp Turkfarmakopedergisi@titck.gov.tr adreslerine çevrimiçi olarak gönderilir. Gönderilen yazılar, yayına kabul edilsin veya edilmesin iade edilmez.

10. Gönderilen yazılar, birinci sayfadan itibaren sağ üst köşede sayfa numarası verilerek, aşağıda belirtilen bölümler halinde hazırlanır.

a. Başlık sayfası: Sırasıyla yazının başlığı küçük yazı karakterinde yazılır. Yazarların isimleri (meslek ünvanı kullanılmadan) yan yana sıralanarak yazarların soyadından sonra üst simge ile numaralandırma yapılır (1, 2, 3 vb.). Sorumlu yazar, soyadından sonra "*" simgesi ile belirtilir. Alt satırlarda sıra ile yazarlara ait çalışmanın yürütüldüğü yer (anabilim dalı, kurum, üniversite...vb.), şehir, posta kodu ve ülke adı yer alır. Bunun bitimindeki satıra * işareti konularak sorumlu yazarın elmek adresi yazılır. Yazı daha önce bir kongrede sunuldu ise kongre ismi, yeri ve tarihi sorumlu yazarın elmek adresinden önceki satırda belirtilir.

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. Özeti altındaki paragrafta, içindekiler ve bilgisayar programlarına uygun, çalışmanın özü, özeti ile uyumlu ve en fazla beş adet anahtar kelime verilir. Anahtar kelimeler Türkiye Bilim Terimleri arasından (www.bilimterimleri.com) seçilmelidir.

c.Yazılarda alt başlıklar kalın, siyah ve koyu olarak ve sola hizalayarak yazılır, bu alt başlıklar ile bir önceki paragraf arasında bir satır boşluk olur, alt başlıkların altındaki paragraf ile arasında boş satır konmamalıdır.

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

e.Kaynaklar: Kişisel görüşmeler veya yayınlanmamış veriler, kaynak olarak gösterilemez. Çok gerekli ise, metin içinde bahsedilebilir. Dergilerin isimleri, Index Medicus'da belirtilen şekilde kısaltılır. Metin içindeki kaynak göstermelerde numaralandırma sistemi geçerlidir. Kaynak numaraları ile ilgili cümle sonuna köşeli parantez konularak [1], [3], [5] vb. rakamlarla numaralandırma yapılır ve metin sonunda "Kaynaklar" kısmında metin içerisinden kullanılma sırasına uygun olarak numaralandırılır. Metin içinde gönderme yapılan her kaynağa "Kaynaklar"da yer verilir, "Kaynaklar"da yer verilen her kaynağa da metin içinde gönderme yapılır.

Kaynakların yazımı için örnekler:

Makale için:

Sarıcı SÜ, Serdar MA, Korkmaz A, et al. Incidence, course, and prediction of hyperbilirubinemia in nearterm 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. Diabetikretinopati 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.

11.Tablolar: Makale içinde geçiş sırasına göre Arabik rakamlar ile numaralanmalı, tabloların her biri ayrı bir sayfaya ve başlıkları tablo üzerinde olacak şekilde yazılır. Tablo açıklamalarının yazımında da "blok" sistemi korunmalı;

açıklamaların bir satırdan daha uzun olması halinde, ikinci ve diğer satırlar, açıklamanın satır başı hizasından başlamalıdır. Tablo başlıklarında “Tablo 1.” kısmı kalın olarak, diğer kısımları normal tonda ve küçük harflerle yazılır. Metin içinde tabloların geçtiği yer, en uygun yerde parantez içinde belirtilir. Bir sayfadan daha büyük olan tablolar, metin içinde bulunmak zorunda ise bir sayfa boyutlarında (uygun bir yerden) bölünür. Tablonun devamı bir sonraki sayfada aynı tablo numarası ile ve aynı başlıkla verilir ancak tablo numarasından sonra parantez içinde “Devam” ibaresi yazılır.

12.Şekiller, resimler ve fotoğraflar: Makale içinde geçiş sırasına göre, Arabik rakamlar ile numaralandırılmalı, şekil ve resimlerin yerleri, metin içinde en uygun yerde parantez içinde belirtilir. Şekil başlıklarında “Şekil 1.” kısmı kalın olarak, diğer kısımlar normal tonda ve küçük harflerle sola dayalı yazılır. Şekil, resim ve fotoğraflar en az 600 dpi grafik çözünürlükte olmalı ve jpeg, tiff, gif vb. formatta bulunmalıdır.

13. Eşitlik yazımı: Metin içeriisindeki eşitlikler Eş.1, Eş.2 şeklinde verilmelidir. Eşitlik numaralandırmaları eşitliğin devamı satır sonunda parantez içerisinde sıralı olarak verilmelidir.

İÇİNDEKİLER

Cilt:2 Sayı:1 Temmuz 2017

Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Başkanı

Hakkı GÜRSÖZ

9

Sahte ve Kaçak İlaçlar ile Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumunda Yürütülen Faaliyetler

Yücel DENER, İrem SÖNMEZ

10-16

Türkiye-Azerbaycan Farmakope Çalışmaları

Yalçın ÖZKAN, Tahir SÜLEYMANOV, Farid HASANOV

17-24

Dünya Farmakopeleri

Melek KARACAOĞLU, Gülçin SALTAN İŞCAN, Sema ÇALIŞ

25-30

Bitkisel Ürünlerdeki Mikotoksin Bulaşması: Dünya Ve Ülkemiz İçin Önemli Bir Tehdit

Suna SABUNCUOĞLU, Gözde GİRGİN, Pınar ERKEKOĞLU, Belma KOÇER GÜMÜŞEL

31-51

Farmakopelerde Yer Alan Majistral Formüller

Fatma ERDEM, H. Murat BAYRAK

52-58

Avrupa Farmakopesi Düzenlemeleri – II (Genel Yöntem, Monograf ve Standart Maddeler)

Begüm EVRANOS AKSÖZ, H. Murat BAYRAK

59-64

Farmakopelerde ve Standartlarda Tıbbi Cihazlar

Hakan ERDOĞAN

65-73

Analitik Yöntem Geçerliliği

Burcu ENGİN, Mehmet GÜMÜŞTAŞ, Mine OKTAR, Sevinç KURBANOĞLU, Sibel A. ÖZKAN

74-92

Elektrokimyasal Yöntemler

Nurgül KARADAŞ BAKIRHAN, Hayati ÇELİK, Burçin BOZAL PALABIYIK, Bengi USLU

93-113

Türk Farmakopesi Hazırlık Çalışmaları ve 26-28 Ocak 2017 Çeşme Çalıştayı

114-123

Erhan PALASKA, İmran VURAL, Filiz KOÇ, Mehmet Emre ÖZDEMİRHAN

Eczacılıkta Yaygın Olarak Kullanılan Piktogramlar

124-132

Fatma Esra HASPOLAT, Fatma ERDEM

Yararlı Bilgi ve Dokümanlar

133-141

Türk Farmakopesi Terimleri

Bilgilendirmeler

142-146

Türk Farmakopesi Çalışmaları

Türk Farmakopesi Çalıştayı-II

Uluslararası İlaç ve Eczacılık Kongresi (İVEK) 26-29 Nisan 2017 - İstanbul

Türk Farmakopesi Uyumlaştırma Çalışması

Türk Farmakopesi Ana Çalışma Grubu Olağan Genel Değerlendirme Toplantısı

Planlanan Toplantı/Etkinlikler

147



Türk Farmakope Dergisi 2017, 2 (1): 9

© Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu 2017

Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu

Hakkı GÜRSÖZ; Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Başkanı, Söğütözü-Ankara.

elmek: hakki.gursoz@titck.gov.tr

Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu tarafından birincisi yayımlanan Türk Farmakope Dergisi 2016 yılı Aralık ayında yayım hayatına başlamıştır. Yılda en az iki defa yayımlanması hedeflenen ve ilk sayısının yayımı yapılan Türk Farmakope Dergisi dağıtım yapılarak kurum ve üniversitelere ulaştırılması sağlanmıştır. Kurumumuz görev alanına giren konular başta olmak üzere Avrupa Farmakopesi faaliyetleri ve uluslararası farmakopeler tarafından yürütülen çalışmalar hakkında Ülkemiz endüstrisi, üniversitelerimiz, ilgili kurum ve kuruluşlar ile sendika ve dernekleri bilgilendirmek ve tüm paydaşlar ile bilgi alışverişinde köprü oluşturmak üzere yeni sayıların yayımlanmasına devam edilecektir.

Dergimiz özellikle Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Analiz ve Kontrol Laboratuvarları Dairesi Başkanlığı'na bağlı Farmakope Birimimizin yürüttüğü faaliyetlerin ilgili paydaşlara ulaştırılması noktasında da iyi bir vasıta olacaktır. Örneğin; EDQM tarafından gönderilen dokümanların takibi ve koordinatörlüğü, EDQM Uzman Gruplarına, Çalışma Gruplarına ve Komisyon Toplantılarına üyelerin belirlenmesi ve üyelerin rutin değerlendirme toplantılarına katılımının sağlanması, standart terim çalışması, soru formlarının yanıtlanması, Pharmedia'nın takibi, Dünya Sağlık Örgütü tarafından yürütülen iyi farmakope uygulamaları faaliyetleri ve gelişmelerine ilişkin bilgi aktarımı dergimiz aracılığıyla sağlanacaktır.

Yürütülen bu faaliyetlerin en önemlilerinden biri olan Türk Farmakopesi Avrupa Farmakopesi Adaptasyonu II'nin Kurumumuz Analiz Kontrol Laboratuvarları Dairesi Farmakope Birimi çalışmaları kapsamında gerçekleştirilerek yayımlandığını da buradan siz okurlarımıza iletmek memnuniyet vericidir.

Türk Farmakopesi ve diğer uluslararası farmakopelerin faaliyetlerini ve farmakope kapsamında gerçekleştirilen bilimsel çalışmalarının değerlendirilebilmesi amacıyla Türk Farmakope Dergisinin hayata geçen bu ikinci sayısı, kurumumuz Farmakope Birimi ve çok değerli akademisyenlerimizin katkısı ile Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz kurumumuz adına yapılan önemli bir çalışmadır.

Derginin bu sayısında biyolojik ürünler, tıbbi cihazlar, majistral formüller, yöntem validasyonu, sahte kaçak ilaç faaliyetleri, bitkisel ürünler, elektrokimya hakkında derleme ve Türkiye- Azerbaycan Farmakope çalışmaları vurgulanarak incelenmiştir. Üniversitelerimiz, ilaç, tıbbi cihaz ve kozmetik ile ilgili sağlık alanındaki tüm birimlere faydalı olacağını düşündüğüm bu sayı için dergimiz yayın kuruluna, emeği geçen tüm çalışanlara ve yazarlara teşekkürlerimi iletiyorum.



Türk Farmakope Dergisi 2017, 2 (1): 10-16

© Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu 2017

SAHTE VE KAÇAK İLAÇLAR İLE TÜRKİYE İLAÇ ve TIBBİ CİHAZ KURUMUNDA YÜRÜTÜLEN FAALİYETLER

Yücel DENER^{1*}, İrem SÖNMEZ²

1. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Analiz ve Kontrol Laboratuvarları Daire Başkanı, Sıhhiye-Ankara
2. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Analiz ve Kontrol Laboratuvarları Dairesi, Özel Enstrumental Analiz Laboratuvarı Birimi, Sıhhiye-Ankara

*E-mail: yucel.dener@titck.gov.tr

ÖZET

Sahte/kaçak ilaçlar, tüm dünya otoritelerini yakından ilgilendiren ve halk sağlığı açısından büyük risk oluşturan bir sorundur. Bu sebeple sahte/kaçak ilaçların alınıp satılması ve kullanımı ile etkin mücadele etmek büyük önem taşımaktadır. Bu konuda yurt dışında Dünya Sağlık Örgütü ve İnterpol, Avrupa'da EDQM, Avrupa Konseyi Medicrime Kurultayı ve ulusal ilaç kontrol laboratuvarları (OMCL) gibi ulusal ve uluslararası organizasyonlar yardımlaşarak, ülkemizde ise Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu ve emniyet güçleri, il sağlık müdürlükleri, gümrük muhafaza müdürlükleri ve adli kurumların, sosyal toplum örgütlerinin ve vatandaşların da işbirliğiyle bu mücadele sürdürülmektedir [1-2]. 3 Nisan 2017 tarihinde 30027 sayılı Resmi Gazetede yayınlanarak yürürlüğe girmiş olan Tıbbi Ürün Sahteciliği ve Halk Sağlığına Tehditler İçeren Benzeri Suçlar Hakkında Avrupa Konseyi Sözleşmesinin Onaylanmasının Uygun Bulduğuna Dair Kanun (Kanun no: 6964) ile ülkemizde alınacak aksiyonlar için Avrupa ülkeleri ile ortak bir paydada buluşulması hedeflenmektedir. Etkin mücadelenin diğer yüzünü ise laboratuvarlar oluşturmakta olup sahte/kaçak ilaçların, kalite standartları çerçevesinde yüksek hassaslıkta ve güvenilir sonuçlar ile tespit edilmesi, halk sağlığını tehdit eden bu sorunun muhtemel risklerini gözler önüne sermektedir.

Anahtar kelimeler: Sahte/kaçak ilaçlar, Sahtecilik, Kütle spektroskopisi, Tarama testleri, İlaç Takip Sistemi (İTS)

SAHTE/KAÇAK İLAÇ PROBLEMİNİN KAPSAMI

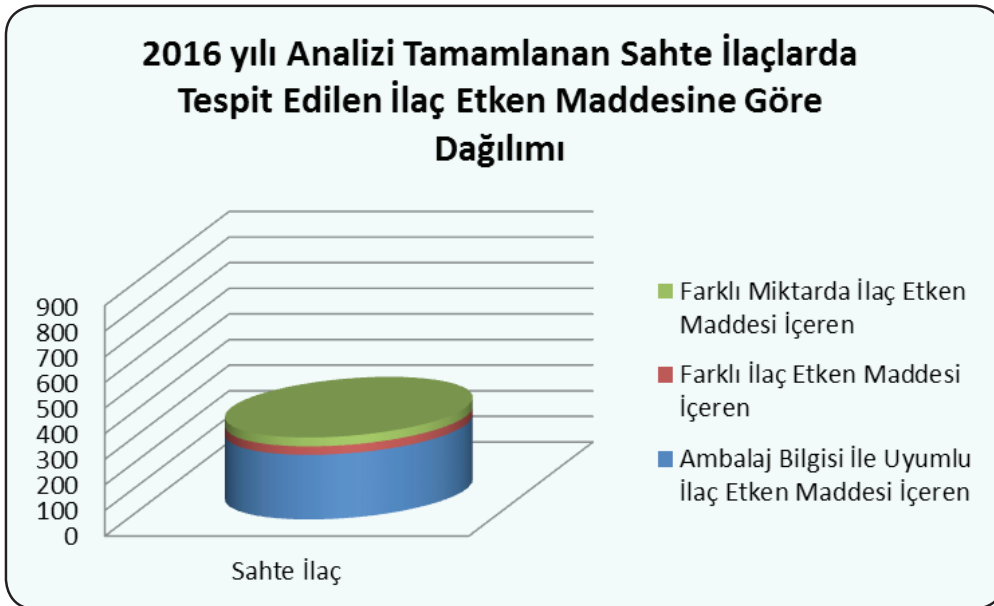
Dünya genelinde sahte/kaçak ilaç probleminin olmadığı ülke bulunmamaktadır. Bir zamanların gelişmemiş ülkelerinde baş gösteren bu sorun, internet ve sosyal medya kullanımının da artmasıyla birlikte tüm dünyanın mücadele ettiği halk sağlığı tehdidi haline dönüşmüş ve günümüzde onlarca milyar dolar değerinde pazar büyüklüğüne ulaşmıştır [1].

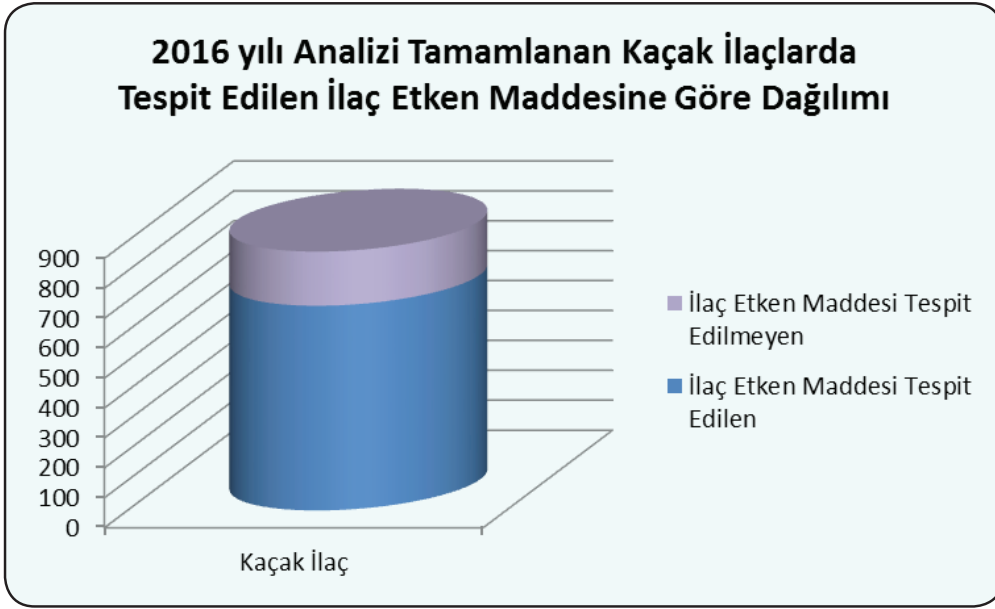
Ülkemizde Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'nun (TİTCK) görev ve sorumlulukları arasında kaliteli, güvenli, etkili ilaçlara erişiminin sağlanması yer almaktadır. Sahte, kaçak ve standart dışı ilaçlar, üretimden tüketimine kadar olan süreçte hiçbir kontrolü yapılamadığından halk sağlığı açısından kabul edilemez riskler oluşturmaktadır. Bu durum hastalıkların tedavisindeki başarıyı, yasal kurumların saygınlığını, insanların ilaçlara olan güvenini etkilemektedir. Bu sebeple, TİTCK için önemli gündem maddelerinden biri de sahte/kaçak ilaçlarla mücadeledir.

SAHTE/KAÇAK İLAÇLARIN İÇERİKLERİ

Sahte/kaçak ilaçlarda, etken madde miktarı orijinalinden az veya fazla olan, farklı etken madde içeren veya hiç etken madde içermeyen örnekler karşımıza çıkmaktadır (Şekil-1). Yasal dağıtım zincirinin dışında üretimi, taşınması, depolanması ve satışı gerçekleşen bu tip ürünler un, bebek maması, şekerler (glukoz, laktoz, maltoz, mannitol vb.), nişasta gibi gıda maddeleri ve inorganik maddeler ile katıştırılmaktadır.

Ölümcül miktarda yanlış etken madde içermesi, diğer toksik kimyasallar ile karıştırılması ve hijyenik olmayan koşullarda ve yetkin olmayan personel tarafından bu tip ürünlerin üretilmesi, sahte/kaçak ilaçların halk sağlığı üzerinde oluşturacağı olumsuz sonuçların sebeplerindedir [3].





Şekil 1. Numunelerin İlaç Etken Maddesine Göre Dağılımları

TÜRKİYE İLAÇ VE TIBBİ CİHAZ KURUMUNDA YÜRÜTÜLEN FAALİYETLER

Piyasada ağrı kesicilerden kanser ilaçlarına kadar çok çeşitli etkiye sahip ilaçların sahte ve kaçak olanları bulunmakta ve bu ürünler yasal dağıtım ağının dışında, genelde internette, marketlerde, bakkalarda ve aktarlarda satılmaktadır. Bu nedenle kurumumuz ilaçların takip ve kontrolünde çok dikkatli davranmaktadır. İnternette ilaç satışı yapan genel ağ siteleri takibe alınarak kapatılmakta, denetim faaliyetleri sonucunda ele geçirilen sahte/kaçak ilaçların alım ve satımını yapan kişiler hakkında yasal işlem başlatılmaktadır. Kurumumuz bu mücadelede Emniyet güçleri, İl Sağlık Müdürlükleri, Gümrük Muhafaza Müdürlükleri ve Adli Kurumlar ile ortak çalışmalar yürütmektedir.

Ayrıca kurumumuz, Türkiye’de sahte/kaçak ilaçlarla mücadelenin daha etkin yapılmasına olanak sağlayan, ilaçların her bir biriminin izlenmesi için İlaç Takip Sistemi’ni (İTS) hayata geçirmiştir. Karekod kullanımı ile ilaç kutusu ilaç birimi olarak tanımlanmış, ilaç birimlerinin geçtiği her noktadan (ilaç deposu, eczane vb.) yapılan bildirimler ile elde edilen hareket bilgisi kullanılarak ilaç birimlerinin takibi ve bu bilgilerin oluşturduğu sürecin tüm kayıtları kullanılarak izlenebilirliği sağlanmıştır. İlaç Takip Sistemi ile yılda yaklaşık 2,5 milyar ilaç birimi ve her ilaç birimi için ortalama 10 hareket noktası takip edilmektedir.

Bu amaçla, Beşeri Tıbbi Ürünler ve Etiketleme Yönetmeliği Geçici 2. maddesi’nde (Değişik, RG-10/06/2012 – 27607) yapılan değişiklikle ilaçların üzerine karekod zorunluluğu getirilmiştir. Karekodu olan her bir ilaç İlaç Takip Sistemi (İTS) tarafından üretiminden hasta kullanımına kadar takip edilmektedir. Karekodu bulunmayan ilaçların alımı, satımı, bulundurulması ve dağıtımı yasaktır ve yetkilendirilmiş bir üretici tarafından üretilmiş olsa bile sahte/kaçak kapsamında değerlendirilmektedir.

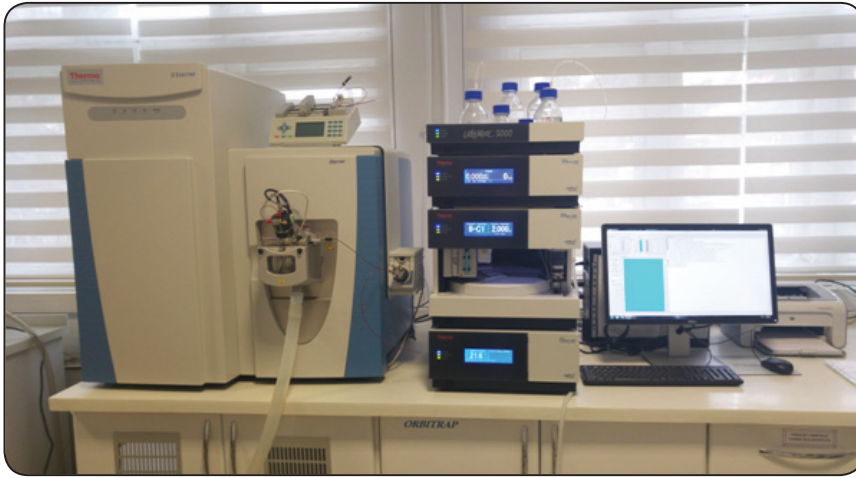
İlaç Takip Sistemi, dünyada ilk defa Türkiye’de başarıyla uygulanan yenilikçi bir sistemdir. İlaç Takip Sistemi hastaların ilaca güvenle erişiminin sağlanması için her ilacın üretiminden tüketimine kadar geçen tüm süreçleri takip etmek üzerine tasarlanmıştır. Bu nedenle piyasadaki her kutu ilaç üretimden tüketime tüm aşamalarda yapılan bildirimlerle izlenir. Bu şekilde tüm ilaçların stok

durumları izlenebildiğinden ilaçlar gerektiğinde kolaylıkla piyasadan toplatılabilir, sahte, kaçak ve her türlü yasadışı ilaç satışı engellenmiş olur.

İlaç gibi hayati bir ürünün sadece yasal otoritenin izin verdiği ve denetlediği kanaldan temin edilmesi hakkında kamunun konuya yaklaşımlarındaki önem artırılmalıdır. Hakkında mevzuat çalışmaları devam eden reçetesiz ilaçlar (OTC/ over the counter) dahil tüm ilaçlar sadece eczaneden temin edilmeli, vatandaşlara kullanacakları ilacı İTS sistemi üzerinden elektronik ortamda sorgulama alışkanlığı kazandırılmalıdır.

Karekodu bulunmayan veya ülkemizde ruhsatlı olmayan ilaçlar gümrük kaçağı ilaç olarak değerlendirilirken, halkı yanıltıcı şekilde ülkemizde ruhsatlı olan ilaçlarla aynı ismi/ambalajı taşıyan veya orijinal ürünün ismini çağrıştıracak kadar benzer isimle piyasaya sürülmeye çalışılan ilaçlar sahte ilaç kapsamında değerlendirilmektedir. Bu nedenle sahte şüphesi taşıyan ilaçların analiz, inceleme ve değerlendirilmesinin titizlikle yapılması büyük önem taşımaktadır.

TÜRKİYE İLAÇ VE TIBBİ CİHAZ KURUMU ANALİZ VE KONTROL LABORATUVARLARI BÜNYESİNDE YÜRÜTÜLEN FAALİYETLER



Resim 1. Ultra Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi-Yüksek Çözünürlüklü Kütle Spektrometresi (HR-Orbitrap UPLC/MS)

Sahte/kaçak ilaçlar ile mücadelede artan risk unsurları da dikkate alınarak kapasitenin artırılması amacıyla 2013 yılında Analiz ve Kontrol Laboratuvarları bünyesinde ayrı bir birim kurularak güncel teknolojilere sahip cihazlar ve güncel yöntemler ile analitik çalışmalara devam edilmektedir. Daire Başkanlığımız bünyesindeki laboratuvarlarda halk sağlığı açısından tehdit oluşturabilecek ilaçların yapı aydınlatma çalışmaları ile birlikte kalitatif ve kantitatif analizleri yapılmaktadır. Laboratuvarlarımızda bulunan enstrümental analiz çalışmalarına olanak sağlayan analitik cihazlardan bazıları şu şekilde sıralanabilir;

- Gaz kromatografisi- İyon Tuzağı Kütle Spektrometresi (GC/MS),
- Ultra Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi-Tandem Kütle Spektrometresi (UPLC/MS-MS),
- Ultra Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi- Quadrapol-Uçuş Zamanlı Kütle Spektrometresi (UPLC/QTOF-MS),
- Ultra Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi-Yüksek Çözünürlüklü Kütle Spektrometresi (HR-Orbitrap UPLC/MS),

- Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi-Diode Array Dedektör (HPLC/DAD).
- FT-IR Spektrofotometre
- UV-VIS Spektrofotometre

Sahte/kaçak ilaç numuneleri analizlerinde genel yaklaşım, yukarıda belirtilen tekniklerden bir veya birkaçını birlikte kullanarak bilinmeyen veya şüphelenilen ilaç etken madde/maddelerinin tanı ve miktar tayinlerini yapmaktır. Bu aşamada numune hazırlama ve veri yorumlamaları büyük önem arz etmektedir. Kütle spektrometrelerin son derece hassas ve bilgisayar kontrollü modellerin günümüzde üretilmesi, farklı matrislerde ve femtogram seviyelerinde analizlerin yapılmasına olanak sağlamaktadır [4].

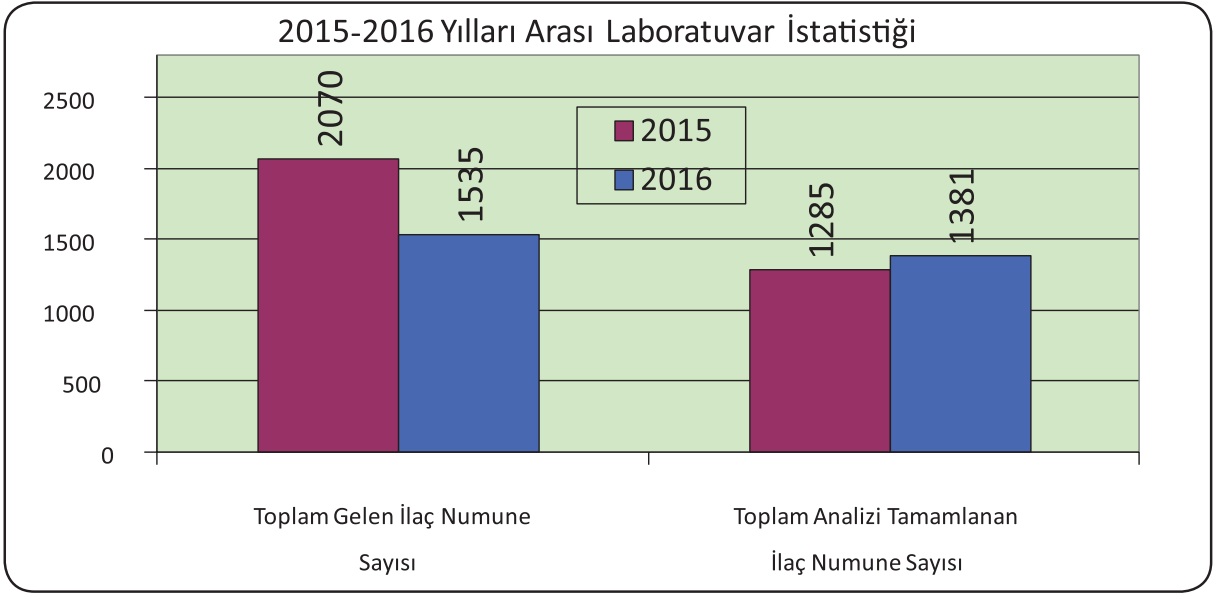
Uygulanan analitik işlemlerin genel olarak 3 ana basamağı bulunmaktadır. İlk olarak şüphelenilen/bilinen aktif farmasötik bileşen, uygun çözücüler ve kartuşlar ile ilgili yapılardan ekstraksiyon işlemi ile izole edilir. Kullanılan çözücüler en üst standartları karşılayan (MS grade/kütle spektroskopisi düzeyli) ve sertifikalı ürünlerdir. İkinci basamakta, analiti içeren ekstrakt, analitin kimyasal yapısına ve analiz talebine göre uygun olan analitik cihaz ile analiz edilir. Cihazlar her analiz için kendini kalibre etmesinin yanında, yetkili servis ile yapılan yıllık bakım anlaşmaları sonucunda performans testleri gerçekleştirilmekte ve doğru sonuç verdiği kontrol edilerek rutin olarak kayıt altına alınmaktadır.

Numune ve şahit standart maddenin parçalanma ürünleri ve parçalanma oranlarının MS/MS yöntemi uygulanarak eşleştirmesi yapılmakta ve sonuçlar doğrulanmaktadır. Laboratuvarlarımız 11 parametreden ISO 17025 TÜRKAK akreditasyonuna sahip olup analizlere ait ham veriler kalite yönetim sistemi hükümlerine uygun şekilde arşivlenmekte ve ayrıca cihaz verisi olarak cihazın bağlı olduğu bilgisayarlarda saklanmaktadır.

Sonuç olarak kütle spektrometre cihazları ile yapılan çalışmalarda hedefimiz, içeriği bilinmeyen bir numunede, belirli şartlarda iyonize edilen analite ait moleküler iyonlar oluşturularak adli ve toksikolojik kütüphane verileriyle molekülün tanımlanmasıdır. Molekülün doğrulaması, moleküle özel parçalanma ürünlerinin uygun şahit standartlarla karşılaştırılması ile gerçekleştirilmektedir.

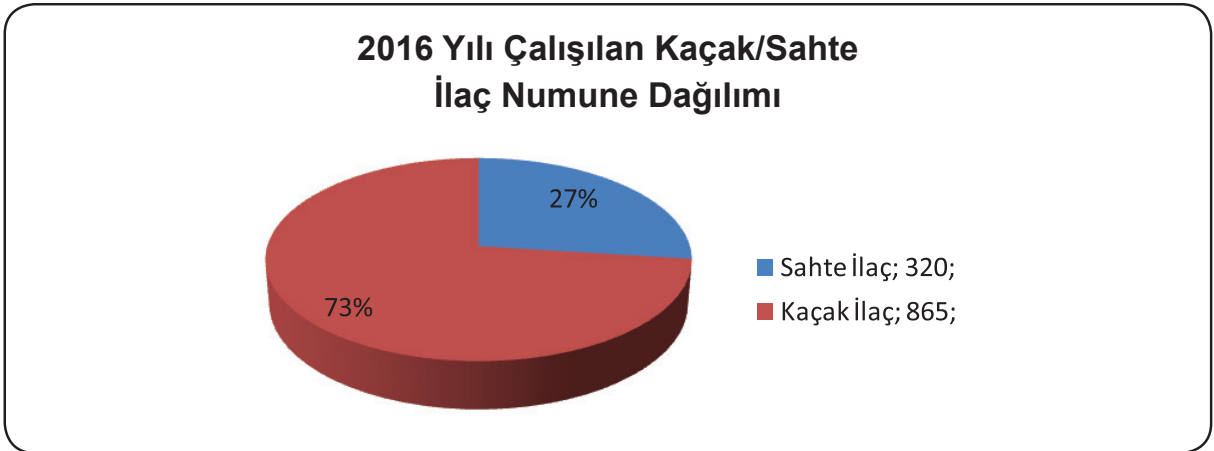
Uygulanan kalite standartları ve analitik işlemler çerçevesinde 2015-2016 yıllarında laboratuvarlarımıza analize gelen ve çalışılan numunelerin istatistiği aşağıda verilmiştir (Şekil-2). Bu numuneler çeşitli kaynaklardan gelebilmekte olup başlıca şu şekilde sıralayabiliriz;

- Cumhuriyet başsavcılıkları,
- Kolluk kuvvetleri,
- İl sağlık müdürlükleri,
- Adli Tıp Kurumu,
- Sağlık kuruluşları,
- Bireysel vatandaş şikayetleri vb.



Şekil 2. 2015-2016 Yılları Arası Laboratuvar İş İstatistiği

2016 yılı içerisinde çalışılan numunelerden sahte/kaçak ilaç dağılımı ise aşağıda gösterilmektedir (Şekil-3).



Şekil 3. Numune Dağılımları

2016 yılı içerisinde çalışılan 865 kaçak ilaç numunesinde aşağıda belirtilen beyan edilmemiş ve suistimali yüksek ilaç etken maddeleri yukarıda adı geçen tekniklerin bir veya birkaçı ile tespit edilmiştir;

- Sildenafil ve analogları, numuneler içerisinde en çok tespit edilmiş ilaç etken maddeleridir; 412 adet kaçak ilaç numunesinde tespit edilmiştir;
- Lidokain, 53 adet kaçak ilaç numunesinde tespit edilmiştir;
- Sibutramin, 19 adet kaçak ilaç numunesinde tespit edilmiştir;
- Kafein, 16 adet kaçak ilaç numunesinde tespit edilmiştir;

- Fluoksetin, 5 adet kaçak ilaç numunesinde tespit edilmiştir;
- MDMA, diğer adıyla ekstazi 4 adet kaçak ilaç numunesinde tespit edilmiştir.

Kaçak ilaçların 181 adetinde ise kütüphaneler ile uyumlu ilaç etken maddesi tespit edilmemiştir.

Yine aynı yıl içerisinde çalışılan 320 sahte ilaç numunesinde aşağıda en çok karşılaşılan ilaç etken maddeleri yukarıda adı geçen tekniklerin bir veya birkaçı ile tespit edilmiştir;

- Sildenafil ve analogları numuneler içerisinde en çok tespit edilmiş ilaç etken maddeleridir; 93 adet sahte ilaç numunesinde tespit edilmiştir.

SONUÇ

Sahte/kaçak şüphesi taşıyan ilaçların analizleri ile halkın maruz kalabileceği potansiyel riskler tanımlanabilmekte ve alınan sonuçlar neticesinde resmi mercilerce ilgili aksiyonlar alınabilmektedir. Bu sebeple, resmi kurumların birbirleriyle ve uluslararası organizasyonlarla yapacağı işbirliğiyle ortak bir paydada buluşarak alınacak önlemler ve aksiyonlar ile halk sağlığını önemli derecede tehlikeye sokan bu tip ürünlerin üretilmesinin, saklanması, dağıtılmasının, satılmasının engellenmesi ve bununla birlikte yasal çerçevenin belirlenmesinin yanı sıra, güncel teknoloji ve yöntemlerin adaptasyonu ile daha kesin ve yüksek güvenilirlikte analiz sonuçları alınarak halk sağlığı güvence altına alınması kurumumuz hedefleri arasındadır.

KAYNAKLAR

- [1] Bulletin of the World Health Organization, Growing threat from counterfeit medicines, Volume88, Number 4, April 2010; 241-320.
- [2] Testing of counterfeit/illegal medicines. 31.05.2017 <https://www.edqm.eu/en/Testing-counterfeit-medicines-1445.html> adresinden erişildi.
- [3] WHO fact sheet, Substandard, spurious, falsely labelled, falsified and counterfeit (SSFFC) medical products, January 2016. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs275/en/> adresinden erişildi.
- [4] Biberöglü G. Kütle Spektrometresi ve Tıp Alanında Kullanımı, Türkiye Klinikleri J. Med. Sci., 2003;23(6):491-8.



Türk Farmakope Dergisi 2017, 2 (1):17-24

© Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu 2017

TÜRKİYE-AZERBAYCAN FARMAKOPE ÇALIŞMALARI

Yalçın ÖZKAN^{1*}, Tahir SÜLEYMANOV², Farid HASANOV³

1. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Külliyesi, Gülhane Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Eczacılık Bilimleri Merkezi, Etilik-Ankara.
2. Azerbaycan Tıp Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi Dekanı, Bakü- Azerbaycan.
3. Azerbaycan Cumhuriyeti Savunma Bakanlığı, Tıbbi Teçhizat Bölge Bölme Reisi, Füzuli- Azerbaycan.

*elmek:yalcin.ozkan@sbu.edu.tr

Biz iki devlet bir milletiz (Biz iki devlet bir milletik) Haydar Aliyev (Heydər Əliyev).

Sağlık bizim için önemli, kıymetli bir alandır ve onun gelişimi için tüm tedbirler alınacaktır. (Səhiyyə bizim üçün əziz, qiymətli bir sahədir və onun inkişafı üçün lazımı tədbirlər görülməkdir) Haydar Aliyev (Heydər Əliyev).

Azerbaycan Türklerinin dertleri kendi dertlerimiz ve sevinçleri kendi sevinçlerimiz gibi olduğu için, onların muratlarına nail olmaları hür ve müstakil olarak yaşamaları bizi pek ziyade sevindirir. Atatürk, 1921.

ÖZET (TÜRKÇE)



Türkiye ve Azerbaycan arasında tarihsel anlamda özel bir kardeş ülke bağı vardır. İki ülke arasında kardeşlik ve karşılıklı güven temelinde gelişen ekonomik, kültürel, sağlık ve diğer alanlarda güçlü iletişim ve altyapı vardır. Özellikle tıp ve sağlık alanında etkin işbirliğine yönelik çalışmalar kapsamında ikili anlaşmalar bulunmaktadır. Bu derlemede Türkiye ve Azerbaycan'ın ortak özellikleri irdelenerek, "İki devlet bir millet" olarak birbirine en yakın özellikte Türkçe kullanan iki ülkenin İlaç ve Eczacılık alanında birlikte yapacağı çalışmalarla Türk Farmakopesinin ortak kullanımına yönelik gelişmeleri yönlendirebileceği değerlendirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Türkiye, Azerbaycan, Türk-Azeri İşbirliği, Farmakope, Türk Farmakopesi.

ÖZET (AZERİCE)

Türkiyə və Azərbaycan arasında tarixi boyu özünə məxsus qardaş ölkə münasibətləri mövcuddur. İki ölkə arasında qardaşlıq və qarşılıqlı inam əsasında inkişaf edən iqtisadi, mədəni, səhiyyə və digər sahələrdə möhkəm əlaqə və əməkdaşlığın binövrəsi vardır. Xüsusilə tibb və səhiyyə sahəsinə dair əməkdaşlıq çərçivəsində ikitərəfli razılıqlar var. Bu məqalədə Türkiyə və Azərbaycan'ın əczaçılıq üzrə ortaq xüsusiyyətləri öyrənilərək, "İki dövlət bir millət" olaraq bir birinə ən uyğun şəkildə Türk dilli iki ölkənin Dərman və Əczaçılıq sahəsində aparacağı tədqiqatlarla Türk Farmakopeyası'nın ortaq istifadəsinə dair inkişafa təkan verəbiləcəyi kimi qiymətləndirilmişdir.

Açar Sözlər: Türkiyə, Azərbaycan, Türk-Azəri Əməkdaşlığı, Farmakopeya, Türk Farmakopeyası.

ÖZET (RUSÇA)

В течение всей истории между Турцией и Азербайджаном существовали близкие братские отношения. На основе братства и взаимного доверия между двумя странами существует интенсивное развитие и прочная база в сфере экономики, культуры, медицины, а также в других областях. В рамках взаимного сотрудничества особенно в области медицины и здравоохранения существует двусторонние соглашения. В этой статье изучаются общие черты фармацевтического дела между Турцией и Азербайджаном и они в свою очередь как «Два государства с единой нацией» пользующиеся между собой Турецким языком со своими совместными исследованиями в области Лекарств и Фармации могут способствовать развитию основы для совместного использования Турецкой Фармакопеи.

Ключевые Слова: Турция, Азербайджан, Турко-Азербайджанское сотрудничество, Турецкая Фармакопея.

GİRİŞ

Azərbaycan Demokratik (Halk) Cümhuriyeti, Batı Asya ilə Doğu Avropa'nın kəsişim noktası olan Kafkasya'da yer alan, Güney Kafkasya'nın ən böyük yüzölçümünə sahib, doğusunda Hazar Dənizi, kuzeyində Rusya, kuzeybatısında Gürcistan, batısında Ermenistan və güneyində İran ilə komşu olan, kendisine bağlı olan Nahçıvan Özerk Cümhuriyeti'nin isə kuzey və doğusu Ermenistanla, güneyi və batısı İran ilə çevrili olan, Türkiyə ilə de sınırı (17 km) bulunan bir ülkedir [1].

Sovyet Sosialist Cümhuriyetler Birliği'nin dağılmaya başlamasıyla birlikte, 30 Ağustos 1991 tarihinde Azərbaycan Sovyet Sosialist Cümhuriyeti Yüksek Meclisi bağımsızlık kararı almış, bu karar 18 Ekim 1991 tarihinde yürürlüğe konmuştur.

Ülkede, 66 vilayət (rayon) və bir özerk cümhuriyettən (Nahçıvan Özerk Cümhuriyeti) oluşan bir idari yapılanma mevcuttur [1].

Azərbaycan Demokratik (Halk) Cümhuriyeti, 12 Kasım 1995 tarihinde referandum yoluyla kabul edilen Anayasa ile yönetilmektedir. Azərbaycan Anayasası'na göre Azərbaycan devleti demokratik, laik ve üniter bir Cümhuriyet'tir. Azərbaycan'a ait Yukarı Karabağ ve çevresindeki 7 vilayət (Azərbaycan topraklarının yaklaşık % 20'si) 1992 yılından bu yana Ermenistan işgali altında bulunmaktadır. Türkiyə,

Azerbaycan'ın toprak bütünlüğü ve egemenliğini savunmaktadır [1].

Türkiye, 30 Ağustos 1991 tarihinde bağımsızlığını ilan eden Azerbaycan Demokratik (Halk) Cumhuriyeti'ni 9 Kasım 1991'de tanıyan ilk devlet olmuştur. Türkiye'nin Azerbaycan'la ilişkileri çok boyutlu ve stratejik düzeydedir. İkili ilişkilerin daha da güçlendirilmesi amacıyla 2010 yılında Cumhurbaşkanları düzeyinde Yüksek Düzeyli Stratejik İşbirliği Konseyi oluşturulmuştur [2].

TÜRKİYEDE İLAÇ VE ECZACILIK HİZMETLERİ

Türkiye'de ilaç, tıbbi cihaz ve kozmetik ürünlere yönelik düzenleyici, denetleyici, yönlendirici politikalar geliştirerek ve uygulayarak insan sağlığına hizmet etmek üzere sağlığa odaklı, bilimselliği esas alan, mükemmelliği hedefleyen, uluslararası alanda öncü ve referans kurum olmayı hedefleyen kurum Sağlık Bakanlığı, Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu' dur [3].



Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumunun görevleri incelendiğinde;

Görev alanına giren ürünlerin ruhsatlandırılması, üretimi, depolanması, satışı, ithalatı, ihracatı, piyasaya arzı, dağıtımı, hizmete sunulması, toplatılması ve kullanımları ile ilgili kural ve standartları belirlemek, bu faaliyetleri yürütecek kamu ve özel hukuk tüzel kişileri ile gerçek kişilere izin vermek, ruhsatlandırmak, denetlemek ve gerektiğinde yaptırım uygulamak, laboratuvar analizlerini yapmak veya yaptırmak,

Sağlık beyanı ile satışa sunulacak ürünlerin sağlık beyanlarını inceleyerek bu beyanlara izin vermek, izinsiz veya gerçeğe aykırı sağlık beyanı ile yapılan satışları denetlemek, gerektiğinde durdurma, toplama, toplatma ve imha iş ve işlemlerini yapmak veya yaptırmak, izin ve sağlık beyanları yönünden bunların her türlü reklam ve tanıtımlarını denetlemek ve aykırı olanları durdurmak, piyasaya arz edilen ilaç, tıbbî cihaz ve ürünlerin reklam ve tanıtımının usûl ve esaslarını belirlemek ve uygulamasını denetlemek,

Görev alanına giren ilaç, tıbbî cihaz ve ürünlere ilişkin klinik araştırmalarla ilgili düzenlemeleri yapmak, izin vermek ve denetlemek,

Türk Farmakopesi'ni hazırlamak,

Hayati önemi haiz ilaç, tıbbî cihaz ve ürünlerin piyasada sürekli bulunabilmesi için gerekli tedbirleri almak,

Tıbbî cihazlar için onaylanmış kuruluşları belirlemek, lisans, ruhsat veya izin vermek, denetim yapmak ve gerektiğinde yaptırım uygulamak,

Görev alanına giren ilaç, tıbbî cihaz ve ürünlerle ilgili uyarı sistemlerini kurmak veya kurdurmak, işletmek veya işlettirmek,

Görev alanına giren ilaç, tıbbî cihaz ve ürünlerin piyasa gözetimi ve denetimini yapmak, gerektiğinde toplatmak, imha etmek veya ettirmek, piyasadaki ürünler için güvenlilik bildirim yöntemlerini belirlemek, gerekli bildirimleri yapmak, laboratuvar analizlerini yapmak veya yaptırmak,

İlaç fiyatlarının belirlenmesi için farmako-ekonomik değerlendirme ve çalışmalar yapmak,

Görev alanı ile ilgili konularda ulusal veya uluslararası, kamu kurumları ve üniversiteler ile özel kuruluşlarla bilimsel ve teknik işbirliği yapmak, müşterek çalışmalar yürütmek olarak bilinmektedir [3].

Cumhuriyet döneminde ilaç ve eczacılık hizmetlerinin yönetimi incelendiğinde;

1920-1930 Sıhhat ve İctimaî Muavenet Vekaleti Hıfzısıhha İşleri Dairesi Reisliği bünyesinde,

1930-1946 Sıhhat ve İctimai Muavenet Vekaleti Hıfzısıhha İşleri Umum Müdürlüğü Eczacılık ve Müstahzarlar Şube Müdürlüğü,

11.02.1946 Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığı Eczacılık ve Müstahzarlar Genel Müdürlüğü,

1953 Sağlık ve Sosyal Yardım Vekaleti Eczacılık ve Müstahzarlar Genel Müdürlüğü,

1955 Sıhhat ve İctimai Muavenet Vekaleti Eczacılık ve Tıbbi Müstahzarlar Umum Müdürlüğü,

1961 Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığı Eczacılık ve Tıbbi Müstahzarlar Genel Müdürlüğü,

27 Şubat 1982 Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü,

24 Ocak 1989 Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü,

02 Kasım 2011 tarihinden itibaren "Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu" olarak çalışmalarını sürdürmektedir [4].

AZERBAYCAN'DA İLAÇ VE ECZACILIK HİZMETLERİ

Azerbaycan'da Sağlık hizmetlerinin yürütülmesinden sorumlu kurum Azerbaycan Demokratik (Halk) Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı'dır (Azərbaycan Respublikası, Səhiyyə Nazirliyi) [5]. İlaç ve Eczacılık Hizmetlerinin sürdürülmesi için mevcut yasal dokümanları; anayasa (konstitusiyə), kanunlar, kararname ve fermanlar (fərman və sərəncamlar), Bakanlar Kurulu Kararları (Nazirlər Kabinetinin Qərarları), anlaşmalar ve protokoller (sazişlər və protokollar), Sağlık Bakanlığı emir ve kararları (Səhiyyə Nazirliyi'nin əmrləri və qərarları) dır. Azerbaycan'da ilaç ve eczacılık hizmetleri 5 Kasım 1996 tarihinde yayımlanan Azerbaycan Demokratik Cumhuriyeti Eczacılık Faaliyetleri Hakkında Kanun (Əczaçılıq fəaliyyəti haqqında Azərbaycan Respublikasının Qanunu) [6] ve 22 Aralık 2006 tarihinde yayımlanan İlaç ve Tıbbi Cihazlar Hakkında Kanun (Dərman vasitələri haqqında Azərbaycan Respublikasının Qanunu) [7] kapsamında yürütülmektedir. Ayrıca ilaçlar konusunda kanun tutanaklarına ait kılavuz kurallar (2006) [8] ile 2007 yılında kurulan Analitik Ekspertiz Merkezi (Analitik Ekspertiza Mərkəzi) [9] bulunmaktadır. Bu çalışmalar kapsamında;



- Eczacılık hizmetlerinde devlet siyasetinin esas prensipleri,
- Eczacılık hizmetlerinde yer alan organların görevleri,
- İlaçların üretim, satış, ithal ve ihrac işlemleri, saklanma, taşınma, imha, reklam koşulları,
- İlaç ve eczacılıkla ilgili diğer tüm işlemler hakkında hususlar yer almaktadır.

TÜRKİYE CUMHURİYETİNDE FARMAKOPE ÇALIŞMALARI



Türkiye Cumhuriyeti'nde Farmakope çalışmaları T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Ekonomik Değerlendirmeler ve Laboratuvar Hizmetleri Başkan Yardımcılığı, Analiz ve Kontrol Laboratuvarları Dairesi, Farmakope Birimi sorumluluğunda sürdürülmektedir [3].

Türkiye Cumhuriyeti'nin 29 Ekim 1923'te kurulmasından üç yıl sonra 17 Mart 1926 tarihinde Resmi Gazetede yayımlanarak yürürlüğe giren 767 sayılı Türk Kodeksi Hakkında Kanun ve 663 sayılı Kanun Hükmünde Kararname kapsamında hazırlanan Kodeks ve Farmakopeler incelendiğinde;

- Türk Kodeksi 1930 [10],
- Türk Kodeksi 1940 [11],
- Türk Kodeksi 1948 [12],
- Türk Kodeksi 1954 [13],
- Türk Farmakopesi 1974 [14],
- Türk Farmakopesi-I, Avrupa Farmakopesi Adaptasyonu 2004 [15] ve
- Türk Farmakopesi-II, Avrupa Farmakopesi Adaptasyonu 2016 [16] yılında yayımlanmıştır.

2017 yılında sürdürülen çalışmalar kapsamında Türk Farmakopesi (2017) 'nin yayımlanması hedeflenmiştir.

AZERBAYCAN DEMOKRATİK (HALK) CUMHURİYETİNDE (AZƏRBAYCAN DEMOKRATİK (XALQ) RESPUBLİKASI (CÜMHURİYYƏTİ) FARMAKOPE ÇALIŞMALARI



Azerbaycan'da İlaç ve Eczacılık Hizmetlerinin yürütülmesi sırasında 1920 yılından başlayarak 1991 yılına kadar Sovyet Sosyalist Cumhuriyetler Birliği'nin (SSCB) Farmakopesi'nden (VII-X) ve 2007 yılından başlayarak Rusya Federasyonu Farmakopesi'nden yararlanılmıştır (XI-XII. sürümleri) [17-20]. Ayrıca Amerikan Farmakopesi (USP), İngiliz Farmakopesi (BP) ve Avrupa Farmakopesinden de (EP) yararlanılmaktadır [21-23]. Rus Farmakopesi, ilk kez 1866 yılında yayımlanmıştır. Daha sonra 1871 (II), 1880 (III), 1891 (IV), 1902 (V), 1910 (VI), bundan sonra Sovyetler Birliği Farmakopesi 1925 (VII), 1946 (VIII), 1961 (IX), 1968 (X), 1987-1990 (XI) ve devamında Rusya Federasyonu Farmakopesi 2007 (XI.1), 2011 (XII.2), 2012 (XII.3), 2013 (XII.4), 2014 (XII.5) ve XIII. sürümleri yayımlanmıştır [17-20].

TARİHTEN BUGÜNE TÜRK DİLİ

Türk dili günümüzde Balkanlar'dan Büyük Okyanus'a, Kuzey Buz Denizinden, Tibet'e kadar uzanan çok geniş bir alanda konuşulmaktadır. Türk dili tarihî gelişimi içinde dilin kendi doğal yapısından kaynaklanan değişmeler yanında çeşitli coğrafi dağılımlar, farklı sosyal ve kültürel çevrelerle ilişkisi nedeniyle diğer dillerde olduğu gibi bir yandan değişmiş, bir yandan da kollara, lehçelere ayrılmıştır. Bugün Türk lehçelerinin büyük bir kısmı devlet dili, yazı dili, edebî dil, edebiyat dili, vb. şekilde; Azerbaycan, Türkmenistan, Özbekistan, Kazakistan, Kırgızistan Cumhuriyetleri, Rusya Federasyonu

içinde Tataristan, Başkurdistan, Çuvaş, Kabartay-Balkar, Karaçay-Çerkes, Dağıstan, Tuva, Saha (Yakut), Altay, Hakas Cumhuriyetlerinde Çin Halk Cumhuriyeti'nde Şıncan Uygur Özerk bölgesinde yaşayan Uygur Türkleri kullanılmaktadır. Günümüz modern Türk dili alanı altı gruba ayrılır: Güney-Batı Türk ~Oğuz Türk Lehçeleri, Güney-Doğu ~Uygur ~Karluk Lehçeleri, Kuzey-Batı~Kıpçak Türk Lehçeleri, Kuzey-Doğu ~Sibirya Türk Lehçeleri, Çuvaşça ve Halaçça dır. Türkiye Türkçesi, Azerice, Gagavuzca, Türkmençe ve Horasanca Oğuz grubu Türk lehçeleri olarak kabul edilir. Türkçe, Azerice ve Gagavuzca birbirine çok yakın Türkçelerdir. Oğuz grubu içinde konuşur sayısı ve konuşurların dağılım coğrafyası bakımından en büyük grup, Türkiye Türkleridir. Türkiye Türkçesi, Türkiye'de, Kıbrıs Türk Cumhuriyeti, Balkan Ülkeleri, Yunanistan, Bulgaristan, Eski Yugoslavya topraklarında, Makedonya ve Romanya'da, Batı Avrupa ülkeleri ile Avusturalya kıtasında konuşulmaktadır. Gagavuzca'dan sonra Türkiye Türkçesi'ne en yakın Türkçe Azerbaycan Türkçesi olup, Azerbaycan Demokratik (Halk) Cumhuriyeti, Ermenistan, Gürcistan ve en kalabalık olarak da İran'da konuşulur Irak'ta konuşulan Kerkük Türkçesi de Azerbaycan Türkçesinin bir ağızı olarak kabul edilir [24]. Dünyada geniş bir kullanım alanına sahip Türk Dilinin korunması ve Türk bilim dilinin geliştirilmesi çalışmaları kapsamında İlaç ve Eczacılık alanında yapılacak çalışmalarda yararlanılmak üzere Türk Dil Kurumu tarafından İlaç ve Eczacılık Terimleri Sözlükleri (Resim 1) yayımlanmıştır [25-26].



Resim 1. Türk Dil Kurumu İlaç ve Eczacılık Terimleri Sözlükleri

SONUÇ

Türkiye Cumhuriyeti ile Azerbaycan Demokratik (Halk) Cumhuriyeti arasında "iki devlet bir millet" felsefesi kapsamındaki her alanda işbirliği doğrultusunda; Türk Farmakopesinin ortak kullanımına yönelik birlikte yapılacak etkin çalışmalar yürütülmesi hedeflenmektedir. Bu çalışmaların ilk aşamasında Türk Farmakopesinin dizin bölümünün Azeri Türkçesi ile Türk Farmakopesi'ne eklenmesi planlanmıştır. Bu çalışma ile "Türk Farmakopesi"nin Azeri sağlık çalışanları için önemli bir kaynak eser olacağı düşünülmektedir. Yapılacak bu çalışmalar, ilerleyen süreçte tüm Türk Dünyası'nın kullanabileceği güçlü bir "Türk Farmakopesi" oluşturulmasına ve uluslararası düzeyde Farmakope gelişmelerine önemli katkı sağlayacaktır.





KAYNAKLAR

- [1] T.C. Dışişleri Bakanlığının genel ağ sayfası. 04.04.2017 tarihinde <http://www.mfa.gov.tr/turkiye-azerbaycan-siyasi-iliskileri.tr.mfa> adresinden erişildi.
- [2] T.C. Başbakanlık Kamu Diplomasisi Koordinatörlüğü'nün genel ağ sayfası. 04.04.2017 tarihinde <http://kdk.gov.tr/haber/yuksek-duzeyli-isbirligi-mekanizmalari/452> adresinden erişildi.
- [3] Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumunun genel ağ sayfası. 04.04.2017 tarihinde <http://www.titck.gov.tr/> adresinden erişildi.
- [4] Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumunun genel ağ sayfası: <http://www.titck.gov.tr/Kurumsal/Tarihce> (erişim tarihi:04.04.2017).
- [5] Azerbaycan Demokratik (Halk) Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığının genel ağ sayfası. 04.04.2017 tarihinde <http://www.sehiyye.gov.az/> adresinden erişildi.
- [6] Azerbaycan Demokratik (Halk) Cumhuriyeti'nin Eczacılık Faaliyetleri Hakkında Kanunu (Əczaçılıq fəaliyyəti haqqında Azərbaycan Respublikasının Qanunu), 1996. 04.04.2017 tarihinde http://sehiyye.gov.az/eczacliq_fealiyyeti_haqqnda.adresinden erişildi.
- [7] Azerbaycan Demokratik (Halk) Cumhuriyeti'nin İlaç ve Tıbbi Cihazlar Hakkında Kanunu "Dərman vasitələri haqqında" Azərbaycan Respublikasının Qanunu 2007. 04.04.2017 tarihinde http://sehiyye.gov.az/derman_vasiteleri_haqqnda.html adresinden erişildi.
- [8] Azerbaycan Demokratik (Halk) Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığının ilaçlar konusunda kanun tutanaklarına ait kılavuz kurallar-2006 (Dərman vasitələri barədə qanunvericilik aktlarına dair bələdçi qaydalar-2006). 04.04.2017 tarihinde http://sehiyye.gov.az/derman_vasiteleri_haqqnda_beledci.html adresinden erişildi.
- [9] Azerbaycan Demokratik (Halk) Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığının Analitik Ekspertiz Merkezi (Analitik Ekspertiza Mərkəzi) genel ağ sayfası. 04.04.2017 tarihinde <http://www.pharma.az/az/pages/id:26> adresinden erişildi.
- [10] Türk Kodeksi 1930, Türkiye Cumhuriyeti, Sıhhat ve İçtimai Muavenet Vekaleti, 1930.

- [11] Türk Kodeksi 1940, Kader Basımevi, İstanbul, 1940.
- [12] Türk Kodeksi 1948, İsmail Akgün Matbaası, İstanbul, 1948.
- [13] Türk Kodeksi 1954, İstiklal Matbaacılık ve Gazetecilik Koll.Ort., Konya Sokak, Yenihan, Ankara, 1954.
- [14] Türk Farmakopesi 1974, Milli Eğitim Basımevi, İstanbul, 1974.
- [15] Türk Farmakopesi-I, Avrupa Farmakopesi Adaptasyonu, Gökçe Ofset Ltd. Şti., Ankara, 2004.
- [16] Türk Farmakopesi-II, Monograflar (Avrupa Farmakopesi Adaptasyonu), T.C. Sağlık Bakanlığı Yayın No:1040, TİTCK Yayın No:4, Anıl Reklam Matbaa Ltd.Şti., Ankara, 2016.
- [17] Dünya Sağlık Kurumu (WHO) nun genel ağ sayfası. 04.04.2017 tarihinde www.who.int/medicines/.../Russian_Pharmacopoeia.pdf adresinden erişildi.
- [18] Rusya Federasyonu Farmakopesi The State Pharmacopoeia of the Russian Federation, 2007-2015.
- [19] Dünya Sağlık Kurumu'nun (WHO) QAS/11.453/Rev.2 sayılı "Farmakopelerin Dizini" konulu Çalışma Dokümanı, Ağustos 2013.
- [20] Rusya Federasyonu Farmakopesi genel ağ sayfası. 04.04.2017 tarihinde <https://pharmacopoeia.ru/en/russian-pharmacopoeia> adresinden erişildi.
- [21] Amerikan Farmakopesi 39-NF 34, The united States Pharmacopeial Convention 12601 Twinbrook Parkwy, Rockville, MD 20852, 2016.
- [22] İngiliz Farmakopesi, Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency, 18.0, British Pharmacopoeia Commision, 2016.
- [23] Avrupa Farmakopesi 9.0 Sürümü, European Directorate for the Quality of Medicines and Health Care (EDQM), Strasbourg, France, 2017.
- [24] Korkmaz Z., Türk Dilleri Üzerine Araştırmalar, Birinci Cilt, TDK Yayınları, Ankara 1995.
- [25] İlaç ve Eczacılık Terimleri Sözlüğü, 1. Baskı, Atatürk Kültür, Dil ve Tarih Yüksek Kurumu, Türk Dil Kurumu Yayınları No:1121, Ankara, 2014.
- [26] İlaç ve Eczacılık Terimleri Sözlüğü, Gözden geçirilmiş 2. Baskı, Atatürk Kültür, Dil ve Tarih Yüksek Kurumu, Türk Dil Kurumu Yayınları No:1121, Terim Sözlükleri Dizisi:7, Ankara, 2015.



Türk Farmakope Dergisi 2017, 2 (1):25-30

© Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu 2017

DÜNYA FARMKOPELERİ

Melek KARACAOĞLU¹, Gülçin SALTAN İŞCAN^{1*}, Sema ÇALIŞ²

1. Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi Anabilim Dalı, Tandoğan-Ankara

2. Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, Sıhhiye-Ankara

*elmek:gulcin.saltan@pharmacy.ankara.edu.tr

ÖZET

Derleme niteliğindeki bu çalışmada; bir ülke veya bölgede kullanılan ilaçlar için standartlar ve kalite özelliklerinin yer aldığı, ulusal veya bölgesel bir kurum tarafından hazırlanan, yasal olarak bağlayıcı bir kaynak olan farmakopelerin; küresel ölçekte bilgilerine, tarihsel gelişimlerine, tanımlarına, ülke ve bölge bazında listelerine yer verilmiştir. Ayrıca “İyi Farmakope Uygulamaları” olarak nitelendirilen ve toplum sağlığı açısından artan riskle mücadelede uluslararası işbirliğine olanak tanıyan, farmakopelerde yer alan standartların uyumlaştırmasını amaçlayan çalışmaların geldiği son nokta da incelenmiştir. Sonuçlar; ilaçta sahtecilik ve katıştırma önlenmesinde tek başına bir farmakope veya bir kullanıcının başarıya ulaşmasının mümkün olamayacağını, Dünya Sağlık Örgütü’nün teşvikleriyle geliştirilen “iyi farmakope uygulamaları” kavramı ile şeffaf bir süreç yaratılacağını ve iş tekrarının önemli ölçüde azalacağını ortaya koymaktadır. Bu kapsamda özellikle farmasötik madde veya bitmiş farmasötik ürüne ait bir monografda yer alması gereken bilgileri; başlığından, analitik gereksinimlerine kadar ayrıntılı olarak tanımlayan bu kavramın önemi bir kez daha ortaya çıkmaktadır. Bu standartlar aynı zamanda yeni ürün geliştirilmesi hususunda ilaç sanayine de olumlu katkılarda bulunacaktır.

Anahtar Kelimeler: Farmakopeler, Monograf, Uyumlaştırma, Standardizasyon

Farmakope; antik yunan dilinde ilaç yapmak anlamına gelen “pharmakopoiia” sözcüğünden türetilmiştir. “Pharmakopoiia” sözcüğü ise; ilaç anlamına gelen “pharmakon” ile yapmak anlamı taşıyan “poi” ve –mek mastarına karşılık gelen “-ia” son ekinin birleşmesinden oluşmaktadır [1]. Türk Dil Kurumu İlaç ve Eczacılık Terimleri sözlüğüne göre; “İlaç üretiminde kullanılan etken ve yardımcı maddelerin nitel ve nicel çözümlene yöntemlerinin yer aldığı yasal ve bilimsel olarak uyulması gereken ulusal ve uluslararası kuralları ve yöntemleri içeren resmî kitap” anlamını taşıdığı ve Fransızca “pharmacopoeia” kelimesinden geldiği kabul edilmektedir [2].

Farmakopeler, ilaç üreticileri, ilaç kalite kontrol laboratuvarları ve ulusal otoriteler tarafından kullanılan etken madde (APIs), yardımcı maddeler ve bitmiş farmasötik ürünler (FPPs) ile ilgili standartları içermesi açısından ilaçların kalite kontrolü ve üretim aşamalarında önemli rolü olan yasal başvuru kaynaklarıdır. Farmakopeler, ayrıca, kalite kontrol amacıyla analizciler tarafından kullanılması olası kamu standartları ile analitik yöntemler, mikrobiyolojik saflık, çözünme testleri, stabilite ve benzerleri gibi ilaçların kalitesiyle ilgili test yöntemlerini de içerirler [1,3].

Dünya farmakopelerinin tarihsel gelişimi incelendiğinde; ilk olarak tıp ve botanik metinlerinin yer aldığı görülmektedir. Söz konusu metinler değerlendirildiğinde ise; "Pliny'nin Farmakopesi" ile Dioscorides tarafından Yunanca olarak yazılan "Materia Medica" ön plana çıkmaktadır [4, 5]. Yaklaşık 800 bölümde farklı türlere ait 600 bitki, 35 hayvan ve 90 minerale ilişkin monografların yer aldığı Materia Medica, halen Avrupa ve Akdeniz'de kullanılan bitkisel ilaçlara yön vermekte olup; modern farmakopelerin öncüsü olarak kabul edilmektedir [5].

Modern anlamda farmakope; bir ülke veya bölgede kullanılan ilaçlar için standartlar ve kalite özelliklerinin yer aldığı, ulusal veya bölgesel bir otorite tarafından hazırlanan, yasal olarak bağlayıcı bir kaynaktır. Bir kalite özelliği; ürünün tanınmasını ve saflığını doğrulayacak, etken maddenin etkisini ve gerektiğinde bu etkiye ilişkin nitelikleri tanımlayan, uygun bir dizi testlerden oluşur. Şahit maddeler; ilaçların tanınması, etkisi ve saflığı gibi ölçütleri garanti altına alan testlerde kullanılmaktadır.

Modern farmakopeler; ulusal, bölgesel ve uluslararası olmak üzere genel olarak 3 grupta incelenebilir. Ulusal ve bölgesel farmakopeler; ilgili ülke veya bölgeye ilişkin ilaçları ve ilgili bilgileri kapsayan, ilgili ülke veya bölgede yasal bağlayıcılığı bulunan, ulusal veya bölgesel bir otorite tarafından hazırlanan kitaplardır [6].

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından yayımlanan Uluslararası Farmakope (Pharmacopoeia International) ise; ulusal ve bölgesel farmakopelerle kıyaslandığında, uluslararası standartları sağlamak amacıyla tavsiye niteliğinde, üye devletlerin benimsemesi sonucu seçilen farmasötik ürünler, yardımcı maddeler ve dozaj şekilleri için kalite özelliklerinin potansiyel harmonizasyona ulaşmasını sağlamayı amaçlamaktadır [1].

Türk, Brezilya, İngiliz, Çin, Hint, Japon, Meksika, İspanyol, Amerika Birleşik Devletleri'ne ait farmakopeler **Ulusal Farmakopeler'** e örnek gösterilebilir.

Avrupa Konseyi'ne üye devletlerin ilgili otoritelerince ve temsilcilerle hazırlanan Avrupa Farmakopesi ise **Bölgesel Farmakope'**dir.

Dünya Sağlık Örgütü tarafından yayımlanan farmakope de, **Uluslararası Farmakope'**ye örnek teşkil etmektedir.

Dünya Sağlık Örgütü'nün 2012 verilerine göre; 140 bağımsız ülkenin, Afrika, Avrupa ve Uluslararası Farmakopeler de dahil olmak üzere 49 farmakope bulunmaktadır. Bu farmakopelere ilişkin bilgiler Tablo 1'de yer almaktadır [7].

Tablo 1. Modern Farmakopeler

I. ULUSAL			
ÜLKE	FARMAKOPE	ÇEVİRİMİÇİ ERİŞİM ADRESİ	SON BASKI YILI
1.Arjantin	Arjantin Farmakopesi	http://www.anmat.gov.ar	8. Baskı/2011
2.Avusturya	Avusturya Farmakopesi	http://www.bmg.gv.at	1.Baskı/2011
3.Belarus	Belarus Cumhuriyeti Devlet Farmakopesi	http://www.rceth.by/lffaeng.htm	1. Baskı/2009
4.Belçika	Belçika Farmakopesi	http://www.fagg-afmps.be	Tek Baskı
5.Brezilya	Brezilya Farmakopesi	http://www.anvisa.gov.br	5. Baskı/2010
	Brezilya Homoepatik Farmakopesi		3. Baskı/2011
6.Çin	Çin Halk Cumhuriyeti Farmakopesi	http://www.chp.org.cn	10. Baskı/2015
7.Hırvatistan	Hırvatistan Farmakopesi	http://www.halmed.hr	1.Baskı/2007
8.Çek Cumhuriyeti	Çek Farmakopesi	http://www.sukl.eu	MMIX/2012
9.Danimarka	Danimarka Farmakopesi	http://www.dkma.dk	Tek Baskı
10.Mısır	Mısır Farmakopesi	http://www.eda.mohp.gov.eg	4.Baskı/2005
11.Finlandiya	Finlandiya Farmakopesi	http://www.fimea.fi	Tek Baskı
12.Fransa	Fransız Farmakopesi	http://www.afssaps.fr	11.Baskı/2012
13.Almanya	Alman Farmakopesi	http://www.bfarm.de	10.Baskı/2011
	Alman Homoeopatik Farmakopesi	http://www.bfarm.de	2.Baskı/2011
14.Yunanistan	Yunan Farmakopesi	http://www.eof.gr	5. Baskı/2009
15.Macaristan	Macaristan Farmakopesi	https://www.ogyei.gov.hu/nyitool dal/	8.Baskı/2006
16.İzlanda	İzlanda Farmakopesi	www.lyfjastofnun.is	Tek Baskı
17.Hindistan	Hindistan Farmakopesi	http://www.ipc.nic.in	7.Baskı/2013
18.Endonezya	Endonezya Farmakopesi	http://www.pom.go.id	4.Baskı/2011
19.İran	İran Farmakopesi	http://www.mohme.gov.ir	Tek Baskı
20.İrlanda	İrlanda Farmakopesi	http://www.imb.ie	Tek Baskı
21.İtalya	İtalya Cumhuriyeti Resmi Farmakopesi	http://www.iss.it	12.Baskı/2008
22.Japonya	Japonya Farmakopesi	http://www.pmda.go.jp/english/index.html	16.Baskı/2011
23.Kazakistan	Kazakistan Cumhuriyeti Devlet Farmakopesi	http://www.dari.kz	İlk Baskı/2008
24.Kore	Kore Farmakopesi	http://www.kfda.go.kr	9.Baskı/2011
25.Litvanya	Litvanya Farmakopesi	http://www.vvkt.lt	Tek Baskı
26.Meksika	Meksika Bileşik Devletleri Farmakopesi	http://www.farmacopea.org.mx	10.Baskı/2012
	Meksika Bitkisel Farmakopesi		1.Baskı/2001
	Meksika Homoeopatik Farmakopesi		2.Baskı/2007
27.Karadağ	Karadağ Farmakopesi	http://www.mzdravlja.gov.me	Tek Baskı
28.Norveç	Norveç Farmakopesi	http://www.slv.no	Tek Baskı
29.Pakistan	Pakistan Farmakopesi	http://www.dcomoh.gov.pk	1.Baskı/1974
30.Filipinler	Filipinler Farmakopesi	http://www.doh.gov.ph/bfad/orgchart.html	1.Baskı/2004
31.Polonya	Polonya Farmakopesi	http://www.urpl.gov.pl	9.Baskı/2012
32.Portekiz	Portekiz Farmakopesi	http://www.infarmed.p	9.Baskı/2010
33.Sırbistan	Sırbistan Farmakopesi	http://www.alims.gov.rs/	Tek Baskı
34.Romanya	Romen Farmakopesi	http://www.anm.ro	AXA/2005
35.Rusya Federasyonu	Rusya Federasyonu Devlet Farmakopesi	www.grls.rosminzdrav.ru	13. Baskı/2017
36. Slovakya	Slovak Farmakopesi	http://www.sukl.sk	1.Baskı/2004
	Slovak İlaç Kodeksi		1.Baskı/2007
37.Slovenya	Slovenya Farmakopesi	http://www.jazmp.si	Tek Baskı
38.İspanya	İspanyol Kraliyet Farmakopesi	http://www.aemps.gob.es	4.Baskı/2011
39.İsveç	İsveç Farmakopesi	http://www.lakemedelsverket.se	Tek Baskı
40.İsviçre	İsviçre Farmakopesi		

41.Tayland	Tayland Farmakopesi	http://www.dmsc.moph.go.th/	1.Baskı/2010
	Tayland Bitkisel Farmakopesi		1.Baskı/2009
42.Türkiye	Türk Farmakopesi I ve II Avrupa Farmakopesi Adaptasyonu	http://www.iegm.gov.tr	1.Cilt/2004 ve 2. Cilt/2016
43.Ukrayna	Ukrayna Farmakopesi	http://www.sphu.org	1.Baskı/2011
44. Birleşik Krallık	İngiliz Farmakopesi	http://www.mhra.gov.uk/pharmacopoeia	BP/2012
45.Amerika Birleşik Devletleri	Birleşik Devletler Farmakopesi ve Ulusal Formüller (USP-NF)	http://www.usp.org	USP40-NF35/2017
46.Vietnam	Vietnam Farmakopesi	http://www.moh.gov.vn	4.Baskı/2010
II. BÖLGESEL ve YEREL			
Avrupa	Avrupa Farmakopesi	http://www.edqm.eu	9. Baskı/2016
	"Pharmeuropa"		Cilt 29.2/2017
Afrika	Afrika Farmakopesi	http://au-strc.org/en/excdir.asp	Cilt2/1986
	Afrika Bitkisel Farmakopesi		1.Baskı/2010
III. ULUSLARARASI			
Dünya Sağlık Örgütü (WHO)	Uluslararası Farmakope	http://www.who.int/medicines/services/expertcommittees/pharmprep/en/index.html	6.Baskı/2016

Dünya genelinde mevcut olan 49 farmakope arasında, teknolojik kullanım ve ticari sözleşmeler de dahil olmak üzere bazı farklılıklar bulunmaktadır. Farmakopeler, kendi ulusal veya bölgesel düzenleyici otoritelerine bağlı olup, otorite tarafından onaylanan tanımlamaları yansıtır. Bu nedenle farmakopeler arasında uyum gereklidir. Dünya Sağlık Örgütü 1948 yılında kurulduğu zaman, "küresel ilk farmakopeye" ait faaliyet gerçekleşmiş ve uluslararası ilk farmakope'nin oluşumuna önderlik edilmiştir.

Bilim ve sağlık alanındaki gelişmeler, küreselleşme ve sahte/bozulmuş/yanlış etiketlenmiş/taklit ürünler nedeniyle farmakope monograflarının ve diğer metinlerin sürekli gözden geçirilip düzeltilmesini gerektirmektedir.

Kalite kontrol özelliklerinin uluslararası düzeyde uyumlaştırılması yönündeki çalışmalara ilişkin olarak küresel ölçekteki ilk girişim, 24 Haziran 2002'de Hong Kong'da İlaç Düzenleme Kurumu 10th International Conference of Drug Regulatory Authorities) (ICDRA)'da ele alınmıştır. Daha sonra 2004'de Madrid'te düzenlenen 11. ICDRA toplantısının temel konusu farmakopeler arası uyumlaştırma çalışmaları olmuştur.

Bu çalışmaların sonucunda; Dünya Sağlık Örgütü tarafından "İyi Farmakope Uygulamaları'nın (GPhP)" geliştirilmesi ve dünya farmakopelerinin uyumlaştırılması çalışmaları başlamıştır. İyi yapılandırılmış uluslararası standartlarını yaratmaya ilişkin süreç ve işlemlerden yararlanmak üzere İyi Farmakope Uygulamalarını geliştirmek amacıyla, Dünya Sağlık Örgütü'nün himayesinde Farmasötik Preparatlar için Uzmanlık Komitesi kurulmuştur. Bu süreçte 194 üye ülkeyi de içine alan tüm otoritelerin ve kullanıcıların katılımı uluslararası düzeyde sağlanmaktadır.

Farmakopelerin uyumlaştırılması çalışmalarına ilişkin ilk örneklerden birisi İngiliz Farmakopesi'dir. İngiliz Farmakopesi Birleşik Krallık ve İrlanda'ya ait üç farklı farmakope olan London, Edinburgh ve Dublin'in varlığından kaynaklanan güçlüklerin üstesinden gelmek amacıyla 1858'de yayımlanmıştır. Yaklaşık bir yüzyıl sonra, 1964'de Avrupa Farmakopesi hazırlanarak Avrupa'da kullanılan ilaçlara ait uyumlaştırılmış standartların oluşturulması amacıyla, Avrupa Konseyi üyesi sekiz devlet tarafından resmi bir anlaşmaya varılmıştır. Bu resmi anlaşma ile üye ülkelerde ilaçların serbest dolaşımı ve Avrupa vatandaşlarının ilaca erişimlerinin sağlanması kolaylaştırılmıştır.

Farmakopelerde test yöntemlerinin geliştirilmesinde özellikle ilaç etken maddelerinin üretiminin Avrupa ve Amerika'dan, Hindistan ve Çin'e kayması göz önüne alındığında, tıbbi ürünlerin farklı kaynaklarının da dikkate alınması gerektiğini ortaya çıkarmıştır. Yalnızca tek bir kaynağa ya da sadece tek bir üretici tarafından geliştirilen yöntemlere ve özelliklere dayalı bir monograf; madde temini seçimini kısıtlayacak, uygun fiyatlı ve kaliteli ilaçlara erişimi sınırlayacaktır. Ayrıca, test yöntemleri; maliyet açısından uygun olmalı, en son teknolojilere dayanmalı, yeterli ve sağlam olmalıdır.

Farmakope; dünya çapında ürün kalitesini tanımlamak ve bu standartların uygulanmasını kolaylaştırmak için yüksek bir şeffaflık derecesine sahip, paydaşlar ve iş ortaklarıyla iletişime açık olmalıdır.

Farmakopeler; küreselleşmeden kaynaklanan ilaçta sahtecilik gibi olumsuz gelişmelerden hastaları ve toplumu korumakta oldukça önemli bir rol oynarlar. Toplum sağlığı açısından artan riskle mücadelede; disiplinlerarası, işkolu ve uluslararası işbirliği hayati önem taşımaktadır [3]. Söz konusu veriler ışığında; uluslararası ve bölgesel farmakopelerin güçlendirilmesi kadar önemli bir husus olan "Good Pharmacopoeial Practices (İyi Farmakope Uygulamaları) (GPhP)" gündeme gelmektedir [8].

İyi Farmakope Uygulamaları ile; farmakopeler arasındaki işbirliğini kolaylaştırmak, iş bölümüne, Ulusal Farmakope Otoriteleri ve Bölgesel Farmakope Otoriteleri arasında yaygınlaşmış standartların tanınmasına ve standartların uyumlaştırılmasına imkan oluşturacak şekilde hazırlanması sağlanmaktadır. Ayrıca, küresel farmakope işbirliğinin güçlendirilmesi, farmakope standartlarının geliştirilme şeklini şeffaf bir şekilde korunmasını sağlamaktadır. Farmakope standartlarının uyumlaştırılmasını kolaylaştıran ve iş tekrarını azaltan bakış açısıyla Ulusal Farmakope Otoriteleri, Bölgesel Farmakope Otoriteleri ve paydaşlar arasındaki işbirliğinin geliştirilmesi, satın alınabilir ve kaliteli ilaçların bulunabilirliğinin ve faydalanma hakkının artırılması, ortak uygulamaların saptanmasıyla, bir farmakopeden diğer farmakopeye standartların adaptasyonunu kolaylaştırılabilir. Dolayısıyla, iyi Farmakope Uygulamaları farmakopeye ait standartların uyumlaştırılmasına olanak sağlayabilir. Uyumlaştırma çalışmalarında bir monografin geliştirilmesi sırasında hazırlanan taslak metin, kamusal değerlendirme için paydaşlar tarafından gözden geçirilir.

Farmakopeye ait monograf, pazarlanan farmasötik içerikler ve ürünlerin kalite güvencesi için ulusal düzenleme otoriteleri tarafından onaylanmış ya da başka yasal şekillerde pazarlanan kimyasal, biyolojik ve bitkisel bitmiş farmasötik ürünleri kapsar. Bazı farmakopeler; doğal ürünler, beslenme ürünleri ve tıbbi cihazlar gibi öğelere dair standartları da içerir. İyi Farmakope Uygulamaları hem insan hem de veteriner hekimlikte kullanılan madde ve ürünler için aynı ölçüde geçerlidir. İnsan ve veteriner hekimlikte farklı ihtiyaçların geçerli olabileceği kabul edilmiştir. Bu görüş, Veterinerlikte Uluslararası Uyumlaştırma Konferansı (VICH) sonuçları ile de uyumludur.

Monograf, resmi olarak bir ürün ya da bir ürüne ait bileşenin raf ömrü boyunca karşılaması beklenen uygun standartları sağlar. Farmakope standartları, bağımsız testlere ve bitmiş farmasötik ürünlerin kalite, güvenliği ve etkinliğini sağlamaya yardımcı standartlarının "güvenlik ağı"nın kritik bir parçası olmasına izin verir. Bu durum İyi İmalat Uygulamaları (GMP) ile de yakın ilişki içindedir.

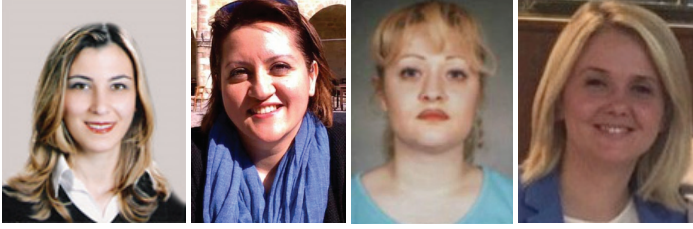
Uyumlaştırma birkaç süreçle meydana gelebilir, ancak bunlar sınırlandırılmış değildir: mevcut standartların kabulü veya uyarlanması; eşgüdüm ile yeni bir standart geliştirilmesi (olası uyumlaştırma); iki veya daha fazla farmakope düzeyinde bir standartın uyumlaştırılması (bilateral veya multilateral uyumlaştırma); bir uyumlaştırma girişimi yoluyla standartların oluşturulması ve gözden geçirilmesi söz konusu olabilir.

Sonuç olarak; bir farmakope, üreticileri tarafından dünya çapında ürün kalitesini tanımlamak ve bu standartların uygulanmasını kolaylaştırmak için küresel ölçekte geçerli politikalara sahip olmalıdır. Ayrıca bir farmakope; yüksek bir şeffaflık derecesine sahip, paydaşlar ve iş ortaklarıyla iletişime açık olmalıdır.

İlaçta sahtecilik ve tağşişatin önlenmesinde tek başına bir farmakope veya bir paydaşın başarıya ulaşmasının mümkün olmayacağı bilinmelidir. İlaç endüstrisinden akademisyenlere kadar geniş bir yelpazeye mensup paydaşların bu bilinçle; farmakopelerin uyumlaştırılması ve “iyi farmakope uygulamaları”na ilişkin hedeflere yönelmesi oldukça önemlidir [8].

KAYNAKLAR

- [1] WHO, Review Of World Pharmacopoeias. Working document QAS/12.512 /Rev.1 2013.
- [2] TDK. İlaç ve Eczacılık Terimleri Sözlüğü. 21 Nisan 2017 tarihinde <http://www.tdk.gov.tr/images/css/TDD/2010s704/2010704> adresinden erişildi.
- [3] Keitel S. Inside EDQM: The Role of the Pharmacopoeia in a Globalized World. *Pharmaceutical Technology* 2010; 34: 4.
- [4] Telling VC. Pliny's pharmacopoeia or the Roman treat. *Netherlands Heart Journal* 2007; 15: 3.
- [5] Staub PO, Casu L, Leonti M. Back to the roots: A quantitative survey of herbal drugs in Dioscorides' *De Materia Medica* (ex Matthioli, 1568), *Phytomedicine* 2016; 23: 1043–1052.
- [6] Mendy C. *The International Pharmacopoeia – Overview*, 2009. The International Pharmacopoeia: One-day Briefing, Geneva.
- [7] WHO, Index of Pharmacopoeias. Working document QAS/11.453 (Previous reference: WHO/PSM/QSM/2006.2); 2012.
- [8] WHO Good Pharmacopoeial Practices. WHO Technical Report Series, 2016; 996: 1.



Türk Farmakope Dergisi 2017, 2 (1):31-51

© Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu 2017

BITKİSEL ÜRÜNLERDEKİ MİKOTOKSİN BULAŞMASI: DÜNYA VE ÜLKEMİZ İÇİN ÖNEMLİ BİR TEHDİT

Suna SABUNCUOĞLU, Gözde GİRGIN, Pınar ERKEKOĞLU, Belma Koçer GÜMÜŞEL*

Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı, Sıhhiye-Ankara.

*elmek: belmagumusel@yahoo.com

ÖZET

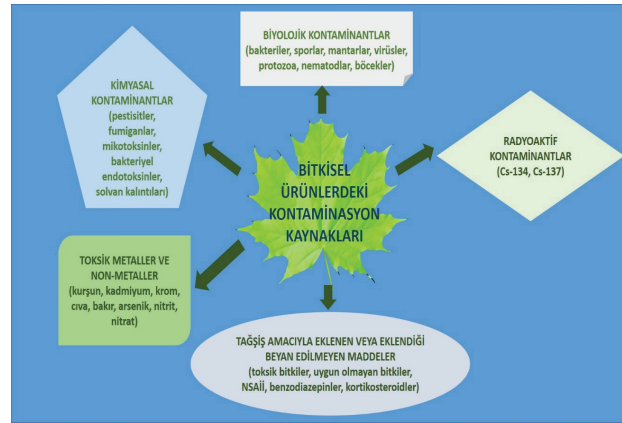
Bitkiler tarihte birçok hastalığın tedavisinde kullanılmıştır. Sentetik ilaçların üretimi ile bitkisel ürünlere olan ilgiyi azalmıştır. Ancak, son yıllarda, bitkisel ürün kullanımına olan ilgi tekrar artmıştır. Doğal içerikleri nedeniyle halk arasında bitkisel ürün ve ilaçların herhangi bir zararlarının olmadığı veya sentetik ürünlere göre zararlarının daha düşük olduğu kanısı yaygındır. Ancak, bitkiler ağır metal, pestisit kalıntısı ve mikotoksin gibi birçok zararlı bulaşkan içerebilmektedir. Bu bulaşkanlar arasında, dünya genelinde, yaygın gıda bulaşkanları olarak bilinen ve ülke ekonomilerinde önemli kayıplara da neden olduğu öne sürülen mikotoksinler, küf mantarlarının çok çeşitli kimyasal yapıda bulunan metabolitleri olarak tanımlanmaktadır. Başta gelişmekte olan ülkelerde olmak üzere, tüm dünyada toplum sağlığı için önemli tehlike yaratan bu maddelerin, karsinojenik, mutajenik, teratojenik etkilerinin yanında karaciğer ve böbrek toksisitesi, immün sistemin zayıflaması, büyümede gerilik, üreme fonksiyonlarının bozulması gibi pek çok ciddi toksik etkileri bulunmaktadır. Farklı mikotoksinlerin, farklı organ ve sistemler üzerine etkileri vardır. Aflatoksinlerin, primer hedef organı karaciğer iken, okratoksinler için hedef böbreklerdir. *Fusarium* toksinlerinin ise ana hedefleri endokrin sistem (zearalenon için), hepatik ve renal sistem (fumonosinler), immün sistem ve üreme sistemi (deoksinivalenol) olarak bildirilmiştir. Yapılan çalışmalarla, önemli bir sorun oluşturan bu toksinlerin oluşumlarının önlenmesi, zararlı etkilerinin ve oluşturabilecekleri riskleri azaltılması sağlanmaya çalışılmaktadır. Bu derleme kapsamında, mikotoksinler ve bitkilerde oluşumlarını etkileyen faktörler hakkında bilgi verilecek; aflatoksinler, okratoksinler ve fumonosinler hakkında detaylı bilgi aktarılacak; biyotransformasyonları, toksik etki mekanizmaları ve yol açtıkları patolojik durumlar hakkında literatürdeki bilgiler sunulacaktır.

Anahtar Kelimeler: Bitkisel ürün, mikotoksin, aflatoksin, okratoksin, fumonosin

GİRİŞ

Bitkiler geçmişten günümüze dek birçok hastalığın tedavisinde kullanılmıştır. Sentetik ilaçların bulunmasına dek, tüm tedaviler bitkiler veya bitkisel ekstreleri ile yapılmıştır. Ancak, sentetik ilaçların zararlı etkilerinin daha yüksek olabileceği algısı nedeniyle günümüzde özellikle doğal ürün kullanımına olan ilgi artmıştır ve medyanın da etkisiyle bitkisel ürün kullanımının gün geçtikçe geriatric popülasyon başta olmak üzere toplumun tüm kesimlerinde arttığı görülmektedir. Doğal olduğu için halk arasında herhangi bir zararlarının olmadığı veya sentetik ürünlere göre zararlarının daha düşük olduğu kanısı yaygındır. Ancak, bitkisel ürünlerin yoğun miktarda, bilinçsiz ve bu konuda eğitimsiz kişilerin tavsiyeleriyle kullanımlarının ciddi sağlık sorunları yaratabileceği, önemli derecede mortalite ve morbiditeye neden olabileceği unutulmamalıdır. Örneğin, kava (*Piper methysticum*) ve karakafes otu (*Symphytum officinale*) bitkileri ciddi karaciğer hasarına neden olabilir [1]. Bu nedenle, bitkilerdeki toksik, farmakolojik olarak aktif veya bağımlılık yapma potansiyelleri olan bileşiklerin iyi değerlendirilmesi gerekir. Ayrıca, bitkilerin genetik varyasyon gösterdiği, aynı bitkinin alt-türleri arasında aktif madde, toksisite ve farmakolojik etki açısından farklılıklar olabileceği göz ardı edilmemelidir [2].

Bitkiler, yetiştikleri toprağa göre farklı derecelerde eser elementleri, mineralleri ve ağır metalleri biriktirebilir. Bitkisel ürünlerdeki pestisit kalıntıları da önemli sorunlardan biridir. Diğer taraftan, bitkiler mantar infeksiyonları sonucu yüksek oranda mikotoksin içerebilir. Bitkisel ürünlerdeki kontaminasyon kaynakları Şekil 1'de verilmiştir.



Şekil 1. Bitkisel ürünlerdeki kontaminasyon kaynakları

NSAİİ: Non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar

MİKOTOKSİNLER

Mikotoksinler, çeşitli patojenik mantar türleri tarafından sentezlenen, organizmaya alındıklarında, insan ve hayvanlarda, latent, akut veya kronik patolojik durumlara neden olan toksik sekonder metabolitlerdir. Genellikle tahıllar, fıstıklar, baharatlar, kahve ve bitkisel çayların mikotoksinler ile kontamine olabileceği bilinmektedir [3,4]. *Aspergillus*, *Penicillium*, *Fusarium* veya *Alternaria* türü mantarlar tarafından üretilirler. Mikotoksin oluşumunu etkileyen faktörler aşağıda sıralanmış ve Şekil 2'de gösterilmiştir [5,6].

1. Bitkiye ait faktörler (bitkinin türü ve duyarlılığı, bitkide bulunan diğer toksik mantar türü, bitkinin su içeriği, bitkinin olgunluğu, bitkiye verilen mekanik hasar; örneğin, böcek ve/veya kuşların bitkiye verdiği hasar)

2. Çevresel faktörler (bitkinin yetiştiği ortamın sıcaklığı ve nemi, ortamın oksijen kaynağı)
3. İşleme esnasındaki koşullar, hasat sonrası ve depolama sırasındaki saklama koşulları (ortamın rölatif nemi ve sıcaklık)



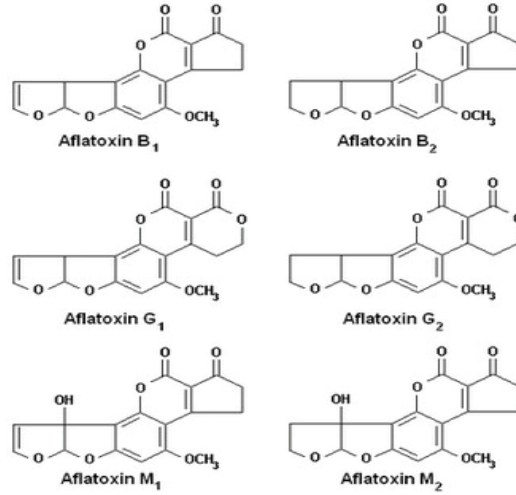
Şekil 2. Mikotoksin oluşumunu etkileyen faktörler

Tedavi veya kozmetik amaçlı olarak bitkiler, kurutulmuş, çay, emülsiyon, süspansiyon, tablet, kapsül gibi şekillerde kullanılabileceği gibi, dermal olarak uygulanan preparatlarda da kullanımları mümkündür. Bitkilerdeki mikotoksin bulaşması bitkinin yetişmesi esnasında başlayabileceği gibi, hasat, depolanma ve işleme esnasında olabilir [7]. Bitkisel ürünlerin kullanımı, etkililiği, güvenliliği, toksisitesi ve kalitesine dair bilgileri günümüzde sınırlı olup, bitkinin ekiminden saklanmasına, bitkisel ürün elde edilip depolanmasına dek geçen sürede mikotoksin kontaminasyonunun artabileceği de bir gerçektir. Bu nedenle, üreticinin bitkiyi kullanarak herhangi bir bitkisel ürünün mikrobiyolojik ve mikotoksikolojik kalite değerlendirmesini iyi yapması gerekmektedir. Mikotoksin maruziyeti, karaciğer ve/veya böbrek hasarına, üremede azalmaya, çoklu organ bozukluklarına, nörolojik, immünolojik, karsinojenik ve teratojenik etkilere neden olabilir. Ülkemiz de dahil birçok ülkede (İspanya, Çin, Almanya, Ortadoğu ülkeleri) bitkisel ürünlerdeki mikotoksin kirlenmesi literatürde pek çok kez rapor edilmiştir [8-10].

Bu derleme kapsamında bitkisel ürünlerin kullanımı sonucu maruz kalınabilecek aflatoksinler (AFler), okratoksinler ve *Fusarium* toksinlerinin yapısı, buldukları bitkiler ve olası toksik etkilerinden söz edilecektir.

AFLATOKSİNLER

Aflatoksinler *Aspergillus flavus*, *Aspergillus parasiticus* ve nadiren de *Aspergillus nomius* küflerinin sekonder metabolitleridir. AFB1 en bilinen insan karaciğer karsinojenidir. AFler en önemli ve toksik etkileri üzerinde en çok çalışma yapılmış mikotoksinlerdir [11, 12]. Bilinen 20 kadar farklı AF türü vardır. En iyi bilinenleri AFB1, B2, G1 ve G2'dir. AFB1 ve AFB2 *Aspergillus flavus* tarafından üretilirken, tüm izodormları sadece *Aspergillus parasiticus* üretir [13]. Şekil 3'de AFlerin kimyasal yapıları verilmiştir.



Şekil 3. Aflatoksinlerin kimyasal yapıları

Aflatoksinler birçok bitkiyi kontamine edebilmektedir. Bu bitkiler arasında mısır, buğday, darı, susam, kırmızıbiber, pamuk tohumu, ay çekirdeği, yer fıstığı ve ağaçlarda yetişen fıstık türleri sayılabilir [11]. Ayrıca, AF ile kontamine bitkileri tüketen tavuk, küçükbaş ve büyükbaş hayvanların da tüketimiyle de AF'e maruz kalınabilir. Bu hayvanlardan elde edilen sütte de yüksek miktarlarda Aflatoksin M1 (AFM1, AFB1 metaboliti) bulunabilir [11,14,15].

İZİN VERİLEN AFLATOKSİN DÜZEYLERİ

Gıda ve hayvan yemlerinin AF bulaşmasının uluslararası kuruluşlar ve hükümetler tarafından belirli yasal sınırlar içinde olması istenir. Ülkemiz de dahil yüzden fazla ülke AFler için izin verilen düzeyleri belirlemiş ve yayımlamıştır. Gelişmiş ülkelerde bu düzeylere uyulmakta ve halk sağlığı korunmaktadır. Ancak, gelişmemiş ve gelişmekte olan ülkelere bitkisel ve hayvansal gıdalar ve bitkisel ürünlere bağlı AF bulaşmasının oldukça yüksek olduğu bildirilmektedir [12]. Bunun nedenleri şu şekilde açıklanmaktadır:

1. Gelişmemiş ülkelerde özellikle çiftliklerde üretilen gıdalar herhangi bir kontrole tabi tutulmamaktadır [16].
2. Üretilen gıdalar düzenleyici kuruluşların talep ettiği standartlara uysa dahi, gelişmemiş ülkelerde yüksek mısır ve fıstık tüketimi sonucu günlük maruz kalınan AF düzeyleri yine yüksek olabilmektedir [17].
3. Az gelişmiş ülkeler ürettikleri mısır ve fıstık türlerini ihraç etmek istediklerinde, ihraç ürünlerindeki AF düzeyleri özellikle ABD ve Avrupa Birliği'ndeki katı standartlara takılabilmektedir. 26 Şubat 2010'da Avrupa Birliği Komisyon Regülasyonu No. 165/2010'u yayımlamış ve komisyon Regülasyonu No. 1881/2006'i kaldırmıştır. Regülasyonu No. 165/2010'a göre maksimum AF sınırları badem, fındık ve fıstıklar için yükseltilmiştir. "Gıda Zincirindeki Bulaşkanlar Üzerine Bilimsel Panel (Contam Panel)'de ise AF düzeyleri badem, fındık ve fıstıklar için 4 µg/kg'dan 10-15 µg/kg'e yükseltmenin insan sağlığı üzerinde ve kanser artışı üzerinde önemli bir etkisinin olmayacağı ifade edilmiştir [18].

Birleşmiş Milletler Gıda ve Tarım Örgütü (FAO), gıdalarda total AF kontaminasyonunu tüm dünyada kabul edilen sınırları olarak 1-20 ppb, hayvan yemlerinde ise 0-50 ppb olarak vermiştir. Avrupa Farmakopesi,

bitkisel ilaçlarda maksimum AFB1 düzeyini 2 µg/kg, ve maksimum toplam AF düzeyini 4 µg/kg olarak belirlemiştir [19]. Ancak, Liu ve ark. (2012) bitkilerin tüketimden önce işlenmesi nedeniyle, daha yüksek düzeyler belirlenmesi gerektiği ve bu düzeylerin AFB1 için 5 µg/kg ve total AFler için 10 µg/kg olabileceğini önermiştir [20]. İnsanların tüketeceği sütte bulunan AFM1 düzeyleri ise 0,05–0,5 ppb olarak bildirilmiştir [21].

AFLATOKSİN B1

Aflatoksinler içinde bilinen en toksik izoform AFB1'dir. AFB1 bilinen en potent mutajen ve hepatokarsinojenlerden biridir. Uluslararası Kanseri Araştırma Ajansı (IARC)'na göre "Grup I karsinojen (insanda kesin karsinojen) olarak değerlendirilmektedir [22,23]. AFB1'in ayrıca genotoksik, teratojen ve immunosupresif etkili olduğu belirtilmektedir [24].

AFLATOKSİN B1'İN METABOLİZMASI

AFB1 sitokrom P450 enzimleriyle (CYP1A2 ve CYP3A4) metabolize olduktan sonra glutatyon-S-transferaz (GST), β-glukuronidaz ve sulfotransferazlarla (SULT) konjugasyona uğrar ve ana olarak AFB1-glutatyon konjugatı; ayrıca AFB1-glukuronid ve AFB1-sülfat konjugatları oluşur. Oluşan konjugatlar safra ile bağırsağa atılır. Sitozolik GST aktivitesi ne kadar yüksekse, AFB1'in detoksifikasyonu o derece etkin bir şekilde gerçekleşir. Atılımı safra ve idrarla olur [25-27]. CYP enzimleri sonucu oluşan metabolitleri ve toksik etkileri aşağıda verilmiştir.

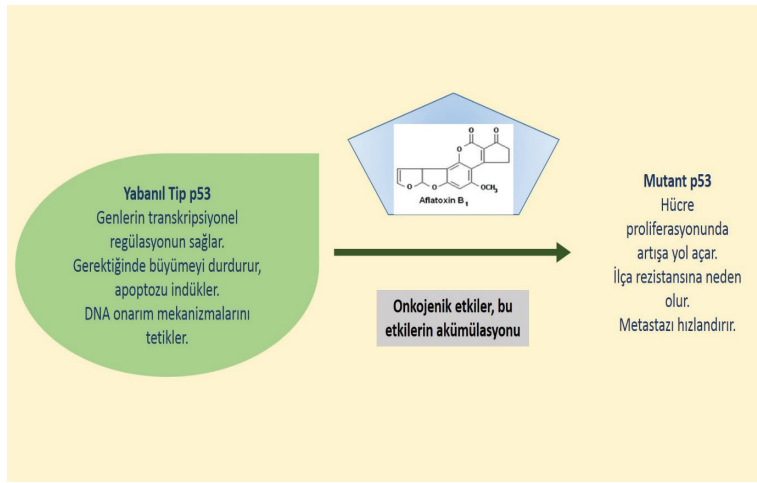
AFLATOKSİN B1'İN TOKSİK ETKİ MEKANİZMASI

Aflatoksinlerin neden olduğu toksik etkilerde maruz kalan tür, yaş, beslenme, cinsiyet ve diğer toksinlere aynı anda maruziyet gibi birçok faktörün etkili olduğu bilinmektedir. AFB1, insanlarda CYP enzimleri aracılığıyla metabolik aktivasyonla AF-8,9,ekzo-epoksit ve AFB2 AF-8,9,ekzo-epoksit dönüşür [25-27]. Ekzo-epoksit formu DNA'ya bağlanır ve yarı ömrü kısa olan 8,9-dihidro-8-(N7-guanil)-9-hidroksi AFB1 katım ürünü oluşturur. Takiben, imidazol halkası açılarak daha stabil bir katım ürünü olan AFB1-formamidopirimidin katım ürünü oluşur [25-27]. AFB1-formamidopirimidin katım ürünü günlerce vücutta kalabilir. AFB1 uygulamasından sonra sıçan karaciğerinde bu katım ürününün haftalarca ölçülebilir düzeylerde kaldığı belirtilmektedir [28,29]. Her iki katım ürününün neden olduğu DNA hasarının memeli hücrelerinden nükleotit ekzisyon onarımı ile uzaklaştırıldığı bilinmektedir [30]. Diğer taraftan, AFB1'in baz hasarlarına neden olduğu, özellikle de 8-hidroksideoksiguanozin lezyonları oluşturduğu bilinmektedir [31-33]. AFB1'in genotoksik ve mutajenik karşı hücre döngüsü kontrol mekanizmalarının verdiği yanıtlar ise, tam olarak belirlenememiştir ve bu yanıtların doğru işlemediğine dair bulgular vardır. AFB1'e maruz kalan hücrelerde p53 yanıtının ve apoptozun aktive edilemediği, bu nedenle DNA katım ürünlerinin ve DNA zincir kırıklarının hücrelerde akümüle olduğu belirtilmiştir [34]. Ayrıca, AFB1 temasının hücrelerde DNA çift sarmal kırıklarının bir göstergesi olarak kabul edilen ve ataksi telanjiektazi mutant protein (ATM) aktivasyonu ile oluşan gecikmiş ve zayıf bir gamma histon 2Ax (γ-H2Ax) fosforilasyon yanıtı oluşturduğu belirlenmiştir [34-37]. Ancak, ATM aktivasyonu ile normalde gerçekleşen kontrol noktası kinaz 1 (checkpoint kinase 1, Chk1), Chk2 ve p53 aktivasyonları gerçekleşmemektedir. Chk1 fosforilasyonunun oluşmaması, ataksi telanjiektazi ve Rad 3 ilişkili protein (ATR)/Chk1 yolağı ile de AFB1 ile indüklenen DNA hasar yanıtının verilemediğini göstermektedir [34].

AFB1 ile indüklenen hepatokarsinogeneze AFB1'in seçici olarak mitokondriyel DNA'yı (mtDNA) hedef aldığı ve mtDNA'da nükleer DNA'ya göre 4 kat fazla hasar verebildiği belirtilmektedir [38]. Ayrıca

AFB1'in mitokondride oksidatif fosforilasyonu bozduğu; yapısal bozukluklara ve mitokondri aracılıklı-apoptoza yol açtığı saptanmıştır [35,38,39]. Fare ve hamsterlar ise, AFB1 ile indüklenen HCC'ya karşı hassas değildir. Bunun nedeni, farenin karaciğer hücrelerinin mitokondri zararının bu toksine geçirgen olmaması; hamsterin ise mitokondri zararının geçirgen olmamasının yanı sıra toksini olası bir yakalama sisteminin olmasıdır [25].

AFB1'in p53 genini 249. kodonunun 3. bazında G...>T transversiyonuna neden olduğu bildirilmiştir. Bu transversiyon p53'ün inaktive olmasına neden olur. TP53 mutantlarının plazmada deteksiyonu AFB1 maruziyeti ve HCC'nin biyogöstergesi olarak kullanılır [34]. Ayrıca, AFB1'in 249. kodona komşu kodonlarda G...>T transversiyonuna ve A...>T transisyonuna yol açtığı bildirilmiştir. Dahası, AFB1'in insan akciğer hücrelerinde p53 aktivasyonunu da değiştirdiği belirtilmektedir [40-44]. AFB1 ve p53 arasındaki ilişki Şekil 4'de özetlenmiştir.



Şekil 4. AFB1 ve p53 arasındaki ilişki.

AFLATOKSİN B1 VE HEPATOSELLÜLER KARSİNOMA

Yüksek doz AF maruziyeti hepatik nekroz, siroz ve hepatosellüler karsinoma (HCC) ile sonuçlanabilir. Oluşan akut karaciğer yetmezliği kanama, ödem, sindirimde bozulma, besin öğelerinin absorpsiyon ve metabolizmasında değişiklikler, mental bozukluklar ve komaya dek giden bir tabloya yol açabilir [45-47].

Dünyada görülen HCC vakalarının bölgelere göre önemli derecede farklılık göstermekle birlikte, %4,6-28,2'nin AF maruziyeti nedeniyle olduğu belirtilmektedir. Bu da yıllık 550,000–600,000 kişide görülen HCC'nin yaklaşık 25,200–155,000'nin AF maruziyeti nedeniyle oluşabileceğine işaret etmektedir. Özellikle diyete bağlı AF maruziyetinin insanda karaciğer kanserlerinin insidansını arttırdığı, bunun da en sıklıkla Afrika (Sahara-Afrika) ve takiben Asya'da (Güneydoğu ve Doğu Asya, Çin) görüldüğü belirtilmektedir. 40°N and 40°S enlemleri arasında yaşayan 4.5 milyar insanın AF maruziyetinin yüksek olduğu bilinmektedir [48]. Özellikle sıcaklık, nem ve uygun olmayan saklama koşulları gibi faktörlerle gerek gıdalarda, gerekse bitkisel ürünlerdeki AF kontaminasyonundaki artışların HCC insidansıyla önemli derecede ilişkili olduğu bildirilmektedir. Bu bölgelerde yaşayan insanlar kötü hijyen ve bilinçsizlik gibi farklı nedenlerle hepatit B ve daha az sıklıkla da hepatit C infeksiyonlarını da taşımaktadır. AFB1 ve hepatit (B ve C) infeksiyonlarının sinerjik etki göstererek, AFB1'e maruz kalan bireylerde HCC riskini 3 kat arttırdıkları bilinmektedir [49,50].

AFLATOKSİKOZİS

Yüksek miktarda akut AF maruziyeti ile ortaya çıkan tabloya “aflatoksikozis” adı verilir. Belirtiler abdominal ağrı, kusma, sindirim sorunları, karaciğer büyümesi, karaciğer hasarı, ateş, kanama, pulmoner ödem ve konvülsiyonlar şeklinde özetlenebilir. Erişkinlerin aflatoksikozise daha dirençli olduğu, çocuklar gibi hassas popülasyonların ise daha duyarlı olduğu bilinmektedir [51-53].

Aflatoksikozisin bilinen bir antidotu yoktur. Karaciğerdeki hasarın ciddiyetine göre sistematik ve destekleyici tedavi uygulanır. Dekstroz uygulaması ve aktif K ve B vitamin takviyeleri faydalı olur; bireyin iyi kaliteli protein ve yeterli derecede karbonhidrat içeren diyet ile beslenmesi önerilir [51-53].

AFLATOKSİNLERİN DİĞER İSTENMEYEN ETKİLERİ

Kronik düşük doz AF maruziyeti, akut yüksek doz maruziyetten daha az belirgin semptomları olan bir tabloya neden olur. Özellikle çocukluk çağında kronik AF maruziyeti sonucu büyüme ve gelişmede gerilik görülür. Aflatoksin maruziyetinin böbrek ve bağırsaklar üzerine de toksik etkilerinin olduğu bildirilmiştir. Böbreklerde büyümeye yol açtıkları ve oksidatif stresi indükledikleri belirtilmiştir. AF'lerin üreme sistemi toksisiteleri olduğu son yıllarda üzerinde yoğun olarak çalışılan bir konudur. Ayrıca dermatolojik etkilerinin olduğu, dolaşım sistemin bozdukları ve santral sinir sistemini etkileyerek maruz kalan hayvanlarda anormal davranışlara neden oldukları bildirilmiştir [54-56].

AFB1'in immünosupresyona yol açarak, insan immünoyetmezlik virüsü (HIV) pozitif hastalarda viral yükün artmasına neden olduğu bildirilmiştir. AF'lerin teratojenik etkilerinin olduğu yapılan hayvan çalışmaları ile gösterilmiştir [57]. Prenatal maruziyet ile yavrularda konjenital malformasyonların görülebileceği rapor edilmiştir [55]. AFlerin tüm toksik etkileri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Aflatoksinlerin toksik etkileri

Etkilenen organ/sistem	Etki/Belirti/Semptom
Karaciğer	Karaciğer yağlanması, siroz, HCC
Dolaşım sistemi	Kanama, anemi, hematopoetik sistem üzerine etkiler
İmmün sistem	İmmünosupresyon, timusta küçülme
Santral sinir sistemi	Anormal davranışlar
Deri	Hayvanlarda kürklenmede azalma, kuşlarda tüy dökülmesi
Üriner sistem	Böbreklerde inflamasyon
Gastrointestinal sistem	Hayvanlarda azalmış selüloz sindirimi, bağırsak fonksiyonlarında bozulma, motilitede düşme, azalmış proteoliz, diyare
Üreme sistemi	Azalmış fertilitate, daha küçük ve sağlıklı yavru verme

OKRATOKSİNLER

Okratoksin A (OTA) ilk defa Van der Merwe ve arkadaşları tarafından *Aspergillus ochraceus* mantarından izole edilen toksik bir metabolit olarak tanımlanmıştır [58]. OTA, dünya genelinde iyi bilinen ve oldukça sık karşılaşılan mikotoksin türlerinden biridir [59]. Okratoksinlerin tanımlanmış A, B ve C alt türleri *Penicillium* ve *Aspergillus* türevi mantarların ikincil metabolitleri olarak üretilmektedir. Hayvan ve insanlarda zararlı etkileri iyi bilinen OTA en sık rastlanan okratoksin türüdür [59,60]. Okratoksin A, B ve C'nin kimyasal yapıları Şekil 5'te verilmiştir.

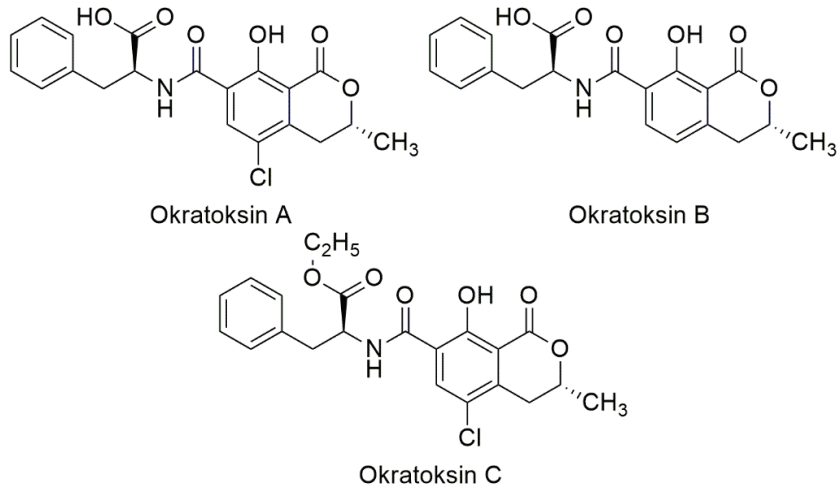
OTA ilk olarak Balkanlarda saptanmış olup, hem hayvan yemlerinde hem de insan gıda ürünlerinde

iklim ve saklama koşullarına bağlı olarak biriktiği gözlenmiştir [61]. OTA, tahıllar, et, meyve, şarap, bira, kahve gibi pek çok gıda ürününde de bulunmaktadır [62,63]. Yapılan çalışmalar, Balkan Endemik Nefropatisi (BEN) olarak da bilinen kronik tübulo-interstisyel böbrek hastalığı ile OTA'yı ilişkilendirmiştir [64,65]. BEN, kronik olarak ilerleyen ve genellikle 6-10 yıllık bir süre içerisinde geri dönüşsüz böbrek hasarı olarak gözlenen durumu ifade etmektedir. Ancak, OTA'nın endemik bölgelerde uzun süreli olarak bulunması dışında, bazı diğer nedensel faktörlerin de BEN gelişimine katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Bunlar arasında aristoloşik asit, ağır metal maruziyeti, diyetteki selenyum eksikliği ve genetik farklılıklar sayılabilmektedir [64-66]. OTA kontaminasyonunu azaltan çeşitli yaklaşımlar olmasına rağmen, ısıya karşı dayanıklılığı, OTA'nın gıdalardan tamamen uzaklaştırılmasını imkansız hale getirmektedir [67-69].

OTA, gastrointestinal kanaldan emilerek kana geçtikten sonra, albümine yüksek afiniteyle bağlanmaktadır. Bu durum, bölgeye de bağlı olarak, OTA'nın yarı ömrünün birkaç günden bir aya kadar uzamasına yol açabilmektedir. Sağlıklı insan popülasyonlarında, plazma OTA konsantrasyonu birkaç pikomolardan birkaç nanomolara değişebilmekte ve endemik bölgelerde ise bu düzey 100 nM'a kadar çıkabilmektedir [70-72]. Fizyolojik pH'da toksin monoanyonik ve dianyonik formda bulunmaktadır. Bu formlarda, dolaşım sisteminde OTA tamamen albümine bağlanmaktadır ve bu bağlanmanın uzunluğu OTA'nın yarı ömrünü belirlemektedir [73-74]. Albümine bağlanma durumu OTA'nın toksikokinetik davranışını etkiler. Yapılan bir çalışmada, albümin eksikliği olan sıçanlarda böbreklerden atılımın normalden 20-70 kat daha hızlı olduğu ve başta böbrek tübülleri olmak üzere hücrelerin kronik maruziyetinin azalmasına katkıda bulunduğu görülmüştür [75-78].

OTA, BEN'in görülme sıklığı ile güçlü bir ilişki göstermektedir; ancak etki mekanizması oldukça kompleksdir [61,79,80]. Hem *in vitro*, hem de *in vivo* çalışmaların sonucunda karsinojenik, teratojenik, hepatotoksik, nörotoksik ve immünotoksik olduğu da belirlenmiştir [59,81]. IARC tarafından, Grup 2B karsinojen (insanlarda muhtemel karsinojen) olarak sınıflandırılmıştır. Ulusal Sağlık Enstitüsü/ Ulusal Toksikoloji Programı (NIH/NTP) tarafından yapılan kemirici çalışmalarında, OTA'nın en güçlü renal karsinojen olduğu belirtilmiştir. Ayrıca, OTA'nın endemik olduğu bölgelerde üst idrar yolu tümör sıklığının diğer bölgelerin 90 katı yüksek olduğu ifade edilmiştir. BEN'e ek olarak, OTA'nın Tunus nefropatisinde ve de Çin'de sıklıkla görülen testiküler, gastrik ve ösofagal kanser gelişiminde rolü olabileceği bazı çalışmalarda belirtilmektedir [80,82-84].

OKRATOKSİN A'NIN KİMYASAL YAPISI VE TOKSİKOKİNETİK ÖZELLİKLERİ



Şekil 5. Okratoksin A, B ve C'nin kimyasal yapıları

OTA, OTB ve OTC farklı mantarların toksik metabolitleri olup, kimyasal yapılarında bir amid bağı ile fenilalanine bağlı dihidro-izokumarin taşımaktadır. Ayrıca, OTA ve OTC paraklorofenol de içermektedir. OTA ($C_{20}H_{18}ClNO_6$; IUPAC adı: N-[[[(3R)-5-kloro-8-hidroksi-3-metil-1-okso-3,4-dihidro-1H-izokrom-7-yl]karbonil]-L-fenilalanin), kokusuz, beyaz, ısıya dayanıklı kristal yapıda, suda çözünürlüğü az olan bir katı moleküldür. Erime noktası 168-173°C olan OTA'nın molekül ağırlığı 403.8 g/mol'dür. Isıya dayanıklı olması nedeniyle, pişirme sırasında tamamen ortadan kalkmamaktadır. Ayrıca, OTA'nın 3 yüksek buhar basıncı altında, 121°C sıcaklıkta sterilizasyona dayanıklı olduğu görülmüştür. 250°C'ye ısıtılarda bile ancak kısmen yıkılmıştır. OTA, kimyasal yapısı nedeniyle floresan özellik göstermektedir. Bulunduğu ortamın şartlarına göre non-iyonik, monoiyonik ve diyonik formda bulunabilir [75,76,85,86].

Toksinin absorbe edilen miktarı türler arasında değişiklik göstermekte olup, domuzda %60 iken, kemiricilerde çok daha düşük olduğu bulunmuştur. Oral biyoyararlanımı en yüksek tür insandır (%93). Spesifik transport mekanizması tam bilinmemekle birlikte, yapılan hayvan deneylerinde non-iyonik ve monoiyonik formlarının en fazla mide ve ince bağırsaktan absorbe olduğu belirlenmiştir [87,88]. OTA, dolaşım sisteminde %99,8 oranında albümine bağlanarak dağılır. Eritrositler, çok düşük düzeyde OTA içerir. Albümin dışında, OTA'yı daha yüksek afinite ile bağlayan 20 kDa molekül ağırlığında proteinler de bulunmaktadır. Ancak bu proteinlerin konsantrasyonu albümine oranla oldukça azdır. Ancak, glomerüllerden filtre edilebildikleri için BEN patojenezinde rolleri olabileceği ifade edilmektedir. OTA'nın temel hedefleri böbrekler ve karaciğer olmakla birlikte iskelet kasları, yağ dokusu ve beyin de az oranda toksini içermektedir [59,60]. OTA, fizyolojik şartlar altında yüklü bir molekül olduğundan plasentayı aktif transport ile geçebilmektedir. Yapılan çalışmalarda, fetüsün kanındaki OTA oranının anneye göre iki kat yüksek olduğu belirlenmiştir [89].

Okratoksin A'nın biyotransformasyonu karaciğer dahil birçok organda/dokuda gerçekleşebilir; çoğunlukla değişmeden atılır. Metabolitler genellikle çok az veya non-toksiktir. Doku, kan ve idrarda saptanmaları söz konusudur. OTA albumine bağlı olması nedeniyle glomeruler filtrasyona uğramamaktadır. Ana uzaklaştırılma yolu tübüler sekresyondur. Ekskresyonunda organik anyon taşıyıcılarının önemli rolü olduğu hem *in vivo* hem de *in vitro* çalışmalarla gösterilmiştir. Enterohepatik sirkülasyona da uğrayan OTA ve metabolitleri safra içinden salgılanarak fekal yolla da atılmaktadır. Ayrıca, anne sütünde de konsantre olduğu belirlenen OTA'nın özellikle doğumu takip eden birkaç gün içinde salgılanan sütteki miktarının daha fazla olduğu bulunmuştur [59,90,91].

OKRATOKSİN A'NIN DİYETSEL KAYNAKLARI

Okratoksin A tahıl, meyve, tohum ve hayvan yemlerinde bulunması nedeniyle süt, et ve hatta yumurtanın da yapısına girebilmektedir. Ayrıca, bira, şarap, çay gibi pekçok içeceğin, unlu ürünler, günlük yiyeceklerin de pek çoğunda belli miktarda OTA bulunabilmektedir. Son dönemdeki çalışmalar, bitkisel ürünlerde bulunmasına dikkat çekmekte olup, OTA gıda boyaları, baharatlar ve içme sularında da saptanabilmektedir [59,60].

OKRATOKSİN A'NIN TOKSİK ETKİ MEKANİZMASI

Protein Sentezi inhibisyonu

OTA'nın hem *in vivo* hem de *in vitro* modellerde protein sentezini inhibe ettiği gösterilmiştir. Ayrıca, fenilalanin tRNA sentaz aktivitesini inhibe ettiği de belirlenmiştir. İlk olarak OTA'nın yapısındaki fenilalanin kısmının toksin ve fenilalanin arasında yarışmacı olarak önemli rol olduğu hipotezi ortaya

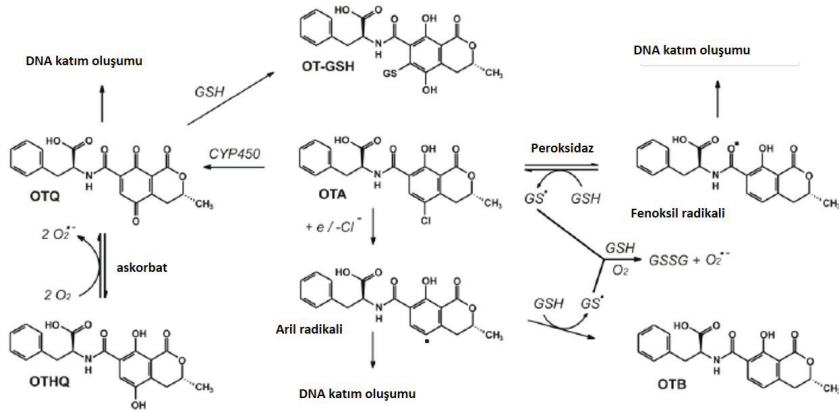
atılmıştır. Ancak, daha sonraki çalışmalarda, izokumarin yapısının bu etkileşimde daha önemli olduğu ve bunun nedeninin de izokumarin yapısındaki modifikasyonun etkide belirgin bir rolü olmasından kaynaklandığı gösterilmiştir. Ayrıca, modelleme çalışmaları da fenilalanin kısmının önemini daha az olduğunu göstermiştir. OTA'nın ayrıca fenilalanin hidroksilazı, enzimin substratının yerine geçerek inhibe ettiği saptanmıştır. Ancak, hem fenilalanin hidroksilaz hem de fenilalanin tRNA sentaz enzimlerinin inhibisyonunun OTA'ya yüksek dozlarda maruziyet ile ortaya çıktığı ifade edilmektedir. Ayrıca, OTA'nın pek çok protein transkripsiyonunu etkileyerek non-spesifik yollarla da protein sentezini inhibe edebildiği ve bunun da spesifik hücre içi etkilere neden olduğu belirlenmiştir [92,93].

Hücresel Enerji üretiminin durdurulması

OTA hücre enerji metabolizmasının ve dolayısıyla, ATP üretiminin bozulmasına neden olmaktadır. Protein sentezinin azalması ile sonuçlanan toksisitenin önemli erken uyarılarından biri de mitokondrinin işlevinin bozulmasıdır. Bunun da nedeni, OTA maruziyetinde fosfoenolpirüvat karboksikinas enzimi gibi önemli anahtar enzimlerin ekspresyonunun mRNA düzeyinde azalması olarak ifade edilmektedir. Ayrıca, OTA'nın mitokondrideki membran potansiyelinin dengesinde rol alan proteinlere bağlandığı, fosfat transportunu bozarak ve elektron transportunu inhibe ederek oksidatif fosforilasyonu engellediği belirtilmektedir [94,95].

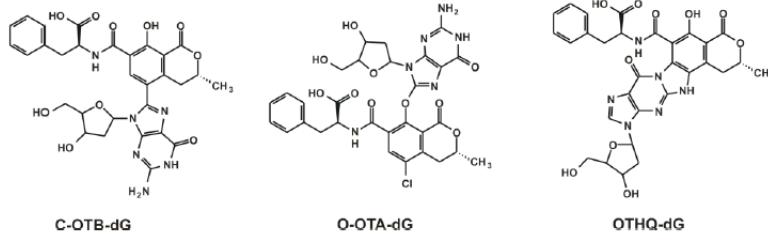
Genotoksik etkisi

Yapılan çalışmalarda OTA'nın genotoksik etkisi olduğu ve bunun da OTA'nın biyoaktivasyonu sonucu DNA'ya kovalent bağlanarak mutasyona neden olan elektrofilik ürünlerin oluşumundan kaynaklandığı belirtilmektedir. CYP450 enzimleri ile gerçekleştirilen OTA oksidasyonu sonucu, elektrofilik bir molekül olan OTA kinon oluşmaktadır. Bu molekül kısmen GSH konjugasyonu ile detoksifiye edilebildiği gibi OTA hidrokinona da dönüşebilmektedir [94-96]. OTA'nın biyoaktivasyonu sonucu oluşan metabolitler Şekil 6'da özetlenmiştir.



Şekil 6. OTA'nın biyoaktivasyonu sonucu oluşan metabolitler

Ayrıca, OTA'nın peroksidazlar aracılığı ile fenoksil radikali oluşturduğu da gösterilmiştir. Bu radikal daha sonra süperoksit ve hidroksil radikali oluşumuna da neden olmaktadır. Fenoksil radikali deoksiguanozin katım ürünleri meydana getirebilen bir radikaldir [94-97]. Şekil 7'de, OTA'nın nükleozit katım ürünlerinin kimyasal yapıları özetlenmiştir.



Şekil 7. OTA'nın nükleozit katım ürünlerinin kimyasal yapıları

Yapılan pek çok çalışmada OTA maruziyeti sonucu serbest radikallerin oluştuğu ve bunların da lipit, protein ve DNA gibi makromoleküllerde oksidatif hasara neden olduğu gösterilmiştir. OTA kinon, fenoksil ve aril radikalleri reaktif oksijen radikallerinin oluşumunu tetiklemektedir. OTA kendisi de ayrıca, lipit peroksidasyonunu da indüklemektedir. Yapılan çalışmalarda OTA ile indüklenen lipit peroksidasyonu aracılığı ile Ca^{+2} permeabilitesinin arttığı ve hücre içine Ca^{+2} girişinin hızlandığı gösterilmiştir [96-98].

Son dönemde yapılan çalışmalarda, OTA'nın pek çok taşıyıcı proteinin ve metalotiyoneinlerin yapısına giren Zn^{+2} düzeylerini düşürdüğü ve toksisitesinde bu etkinin de rolü olabileceği ifade edilmektedir. OTA'nın çeşitli metalotiyoneinlerin ekspresyonunu artırdığı, SOD ve CAT aktivitelerini düşürdüğü belirlenmiştir. OTA'nın ayrıca farklı metal iyonlarını da bağladığı, K, Na ve Li yanısıra Ba, Ca, Mg iyonları ile de kompleks oluşturduğu gösterilmiştir [98,99].

Okratoksin A, ROS oluşumu dışında antioksidan savunma sistemini de zayıflatmaktadır ve GSH, GST gibi önemli antioksidanların transkripsiyonlarında önemli rolleri olan moleküllerin de sentezini azaltmaktadır. OTA'ya maruz bırakılan hücrelerde reaktif azot bileşiklerinin (RNS) de arttığı gösterilmiştir. OTA'nın indüklenabilen nitrik oksit sentaz (NOS) enziminin ekspresyonunu ve dimetilarginin dimetilaminohidrolaz aktivitesini artırdığı, sonrasında da nitrik oksit (NO) sentezinin ve dolayısıyla da nitrit/nitrat düzeylerinin yükseldiği belirlenmiştir. Artmış NO düzeylerini nitrozatif stres oluşumuna neden olduğu, süperoksit radikali ile reaksiyonundan ise, sonrasında hidroksil radikali oluşumuna neden olabilen peroksinitrit radikallerinin meydana geldiği gösterilmiştir [97-99].

Apoptoz

OTA apoptotik ve nekrotik hücre ölümüne neden olabilmektedir. Çok düşük konsantrasyonda OTA maruziyeti ile preapoptotik olaylar gözlenebilmektedir. DNA hasarına ve apoptoza neden olan pek çok genin transkripsiyonel düzeyde değişikliği, OTA maruziyeti ile ortaya çıkmaktadır. OTA ile indüklenen oksidatif stresin de hücre ölümünde rolü olabileceği düşünülmektedir. Yapılan hayvan çalışmalarında, proinflamatuvar aracı moleküllerin [tümör nekroz faktörü (TNF) ve interlökin 6 (IL6)] düzeylerinin OTA maruziyetinde arttığı belirlenmiştir [98,100,101].

Hücre Döngüsü üzerine etkisi

Yapılan araştırmalar, OTA'nın doğrudan mutajenik olmadığı değerlendirilmiştir. Karsinojenik etkisinin, OTA ile oluşumu indüklenen oksidan radikaller ile mitozun ve kromazomal stabilitenin zarar görmesi nedeniyle ortaya çıktığı belirtilmektedir. İnsan böbrek hücrelerinde metafaz/anafaz geçişinin engellendiği, mitotik oluşumda hata oluştuğu ve çok büyük hücrelerin ortaya çıktığı gözlenmiştir. Mikrotübüler sistemin organizasyonunda bozukluk ve DNA onarımı, hücre döngüsü kontrolü gibi önemli görevleri olan histon asetil transferaz enziminin inhibe olduğu da saptanmıştır [84,93,102].

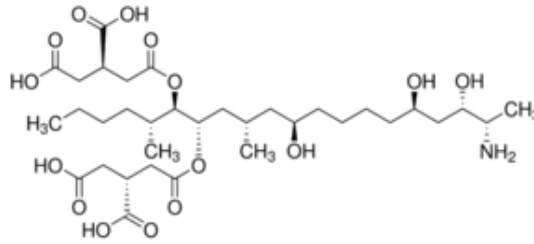
Böbrek ve akciğer hücrelerin döngüsü üzerine OTA'nın negatif etkisinin olduğu yapılan çalışmalarla

gösterilmiştir. Ayrıca, gastrik epitelyal hücrelerde OTA'nın G2 fazını durdurduğu gösterilmiştir. Ayrıca, serbest radikallerin de bu duruma katkıda bulunduğu ve N-asetil sistein (NAC) gibi destekleyici antioksidan ürünlerin OTA'nın hücre döngüsü üzerindeki zararlı etkilerini azalttığını göstermiştir. İnsan kan mononükleer hücreleri ile yapılan çalışmada, OTA'nın G1 fazını CDK4 ve siklin 1 ekspresyonunu azaltarak durdurduğu belirlenmiş, NAC suplementasyonu ile bu etkinin baskılandığı görülmüştür [84,102,103].

FUMONİSİNLER

Fumonisinler, karbon zincirine C14 ve C15 pozisyonlarında trikarboksilik asit esteri bağlanmış ve uzun zincirli aminopoliol iskeleti olan, benzer analogların olduğu bir grup mikotoksindir [104, 105]. Bu grup mikotoksinler, suda çözünür ve polar özelliğe sahip floresan özellik göstermeyen bileşiklerdir [106]. Günümüzde, birbirine benzer en az 15 fumonisin bileşiği tanımlanmıştır [106, 107]. Fumonisinler, fumonisin A (A1, A2 ve A3), fumonisin B (B1, B2 ve B3), fumonisin C (C1, C2 ve C3) ve fumonisin P (P1, P2 ve P3) olmak üzere 4 grup halinde incelenmektedir. Bu 4 gruptan sadece A ve B grupları önemli sayılmaktadır [106,108]. Farklı fumonisin analogları içinde sahada en yaygın şekilde bulunan formların çoğunu FB1, FB2 ve FB3 oluşturmaktadır [109].

Toksikolojik açıdan fumonisin B1 (FB1) en önemli ve en yaygın bulunan fumonisindir. Kimyasal yapısı 1,2,3-propanetrikarboksilik asit, 1,10-[1-(12-amino-4,9,11-trihidroksi-2-metiltridesil)-2-(1-metilpentil)-1,2-etandil]ester'dir (2S-amino-12S, 16R-dimetil-3S, 5R, 10R, 14S, 15R-pentahidroksieikosan) [107]. 1024 farklı stereoizomeri bulunmaktadır. FB1'in biyolojik aktivitesi stereokimyasına ve substitüe olmayan primer amin grubuna bağlı olarak değişmektedir [106]. FB1'in yapısı Şekil 8'de verilmiştir.



Şekil 8. Fumonisin B1 kimyasal yapısı

Bu mikotoksinler ana olarak *Liseola* takımının *Fusarium* türleri tarafından oluşturulur. Temel üretici türler *Fusarium verticillioides* (syn. *Fusarium moniliforme*) ve *Fusarium proliferatum*'dur. Fumonisin oluşturan diğer türler *F. napiforme*, *F. dlamini* ve *F. nygamai* olarak sıralanabilir. [107]. Fumonisinler, dünya çapında mısır ve mısır ürünlerinin yaygın kontaminantı olarak bildirilmektedir [110].

TOKSİK ETKİ MEKANİZMALARI

Fumonisinler, yapısal olarak sfingolipidlerin iskeletine çok benzer yapıdadır ve toksisitelerini bu mekanizma üzerinden oluşturur. Polihidrik yapıda olan fumonisinlerin alkol kısmı sfingosin (So) bulunan alkol kompleksine çok benzediğinden dolayı bu toksin sfingolipit ve So ürünlerinin biyosentezini etkiler [105, 106, 108]. Bu grup mikotoksinler, özellikle FB1, sfinganin (Sa) açılması ve sfingosin (So) dönüşümünü katalizleyen seramid sentaz enzimini inhibe eder. Seramid sentaz inhibisyonu, oldukça sitotoksik bileşikler olan Sa ve diğer sfingoid bazlarının hücre içi düzeylerini artırır. Sfingoid bazlarındaki bu değişiklik, mekanistik hücre kültürü ve deney hayvanı çalışmalarında fumonisinlerin toksisite ve olası karsinojenite nedeni olarak önerilmiştir. Bu biyolojik düzensizlik sonucunda doku,

idrara ve kandaki değişmiş Sa/So oranı fumonisinin maruziyeti için çeşitli hayvan türlerinde biyogösterge olarak önerilmiş; ancak yapılan çalışmalar bunu doğrulamada yetersiz kalmıştır [111].

MARUZİYET KAYNAKLARI

Fumonisin B1, en toksik olan fumonisin olmakla birlikte bira [111], kuşkonmaz [112], incir [113], tıbbi bitkiler [10] ve siyah çayda [114] bulunabilir. Diğer türevler FB2 ve FB3 daha düşük konsantrasyonlarda bulunmaktadır [9].

Fumonisinler, özellikle sıcak bölgelerde yetiştirildiğinde mısırdaki bulunan en önemli mikotoksinlerdir. *F. verticillioides* ve *F. proliferatum* geniş bir sıcaklık aralığında; ancak yüksek su aktivitesinde (ort >0,9) gelişebildiğinden dolayı fumonisinler mısır başta olmak üzere diğer tahıl tanelerinde hasat öncesi veya erken depolama döneminde oluşur [9, 14, 104]. Uygun büyüme koşullarının benzerliği nedeniyle fumonisinler özellikle mısırdaki aflatoksinler ile sıklıkla birlikte bulunur [14].

İstisnai durumlar haricinde, fumonisin konsantrasyonu depolama sırasında artmaz. Fumonisinler ısıya oldukça dayanıklıdır ve toksin miktarı sadece 150°C üzerindeki işlemlerde belirgin derecede azalmaktadır. Alkali koşullarda sıcak uygulaması trikarbolik asit kalıntılarını uzaklaştırır ve ortamda yine toksik olan bir yapı bırakır [9]. Fumonisinlerin fermentasyon esnasında çok az degradasyonu söz konusudur [107].

Fumonisinlerin, insanlarda özofagus kanseri ile ilişkili olduğu bulunmuştur [9, 14, 104]. FB1 IARC tarafından insanda olası karsinogen (Grup 2B) olarak sınıflandırılmıştır [104, 115]. FB1'in çeşitli hayvan türlerinde gözlenen toksik etkileri hepatotoksisite, nefrotoksisite ve immün supresyon olarak tanımlanmıştır [9].

Fumonisinler, farklı türler için oldukça geniş yelpazede toksik etkiler oluşturmaktadır. Atlarda beyin hasarı, domuzlarda akciğer ödemi, fare ve sıçanlarda nefrotoksisite ve hepatotoksisite, deney hayvanlarında çeşitli kanserler gibi etkileri bulunmaktadır. Mutajenik özellikleri yoktur; kanserde başlatıcı olarak görev yaparlar [109]. Fumonisinler, yeni doğanda nöral tüp defektleri (NTD) için bir risk faktörü olarak ilişkilendirilmiştir [104, 109]. FB1 tarafından indüklenen NTD'nin oluşma mekanizması folik asit alımı ve metabolizmasının inhibisyonudur. Karsinogenik etkisi ise, seramid sentaz inhibisyonuna bağlı olarak lipid metabolizması, membran yapısı ve hücre sinyal yollarının toplamsal olarak bozulmasına bağlıdır [104].

Tıbbi bitkiler ve bitkisel ürünlerde FB1 kontaminasyonunu araştıran az sayıda çalışma bulunmaktadır. Omurtag ve Yazıcıoğlu [10], 115 ticari bitkisel çay ve tıbbi bitki örneğinde fumonisin miktarını yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (HPLC) yöntemi ile analiz etmişlerdir. FB1 sadece 2 çay örneğinde tespit edilmiş, örneklerin hiçbirinde FB2 bulunmamıştır [114]. Portekiz'den 87 bitki örneğinin 55'inde FB1 tespit edilmiş ve pozitif olan örnekler içinde en çok siyah çayın bulunduğunu rapor etmiştir. Tıbbi bitkiler içinde portakal ağacı yapraklarının, ıhlamur yaprak ve çiçeklerinden daha yüksek miktarda FB1 içerdiği; mısır püskülü ve papatyanın ise, FB1 ile daha az kontamine olduğu bulunmuştur. Örneklerin hiçbirinde FB2 kontaminasyonu bulunmamıştır. Güney Afrika'nın yerleşim olmayan bölgelerinden toplanan tıbbi bitkilerde dahi FB1 kontaminasyonuna rastlandığı bildirilmiştir [116]. Yapılan bu çalışma ile Güney Afrika'da FB1 kontaminasyonunun ilk başta düşünülenenden çok daha yaygın olduğu yorumu yapılmıştır. İspanya'da yapılan bir çalışmada ise, araştırılan diğer mikotoksinlere göre daha az oranda olmak üzere toplanan örneklerin %13'ünde fumonisin kontaminasyonu tespit edilmiştir. Çalışmada örneklerin büyük çoğunluğunun 4 veya daha fazla mikotoksin ile kombine halde kontamine olduğuna dikkat çekilmiştir [117].

İZİN VERİLEN FUMONİSİN DÜZEYLERİ

Ülkemizde, 17 Mayıs 2008 tarih ve 26879 sayılı Resmi Gazete’de gıdalardaki limitler mısır içeriğine ve kullanım amacına göre FB1 ve FB2 toplamı 200–4000 µg/kg’ı geçmeyecek şekilde belirlenmiştir [118]. Limitler Tablo 2’de sunulmuştur.

Tablo 2. Türk Gıda Kodeksi Fumonisin Limitleri

Gıda Maddesi	Maksimum limit (FB ₁ +FB ₂) (µg/kg)
2.6. FUMONİSİNLER ⁽¹⁾	
2.6.1. İşlenmemiş mısır (ıslak öğütülecekler hariç) ⁽²⁾	4000
2.6.2. Doğrudan insan tüketimine sunulan mısır, dorudan insan tüketimine sunulan mısır bazlı ürünler	1000
2.6.3. Mısır bazlı kahvaltılık tahıllar ve mısır bazlı çerez	800
2.6.4. Bebek ve küçük çocuk ek gıdaları (işlenmiş mısır bazlı olanlar) ⁽³⁾	200
2.4.5. 500 mikrondan büyük eleklerden geçirilerek üretilen mısırın kabaca öğütülmesinden elde edilen küçük parçalar ve mısır irmiği (GTİP 1103 13) veya mısırdan elde edilen pelleter (GTİP 1103 20 40) ve doğrudan insan tüketimine sunulmayan 500 mikrondan büyük eleklerden geçirilerek üretilen mısır veya mısır ürünlerinin kabartılması veya kavrulması suretiyle elde edilen gıda maddeleri (GTİP 1904 10 10)	1400
2.4.6 500 mikrondan küçük ve eşit eleklerden geçirilerek üretilen mısır unu (GTİP 1102 20) ve doğrudan insan tüketimine sunulmayan 500 mikrondan küçük ve eşit eleklerden geçirilerek üretilen mısır veya mısır ürünlerinin kabartılması veya kavrulması suretiyle elde edilen gıda maddeleri (GTİP 1904 10 10)	2000

⁽¹⁾ Maksimum limit, Fumonisin B₁ (FB₁) ve Fumonisin B₂ (FB₂)’nin toplamına uygulanır.

⁽²⁾ İstisnalar sadece kullanım amacı belirtilen mısırlar için kullanılır. Örneğin; etiketinde veya herhangi bir belgesinde, “nişasta üretimi için” gibi kullanım amacı belirtilenler vb.

⁽³⁾ “TGK – Bebek ve Küçük Çocuk Ek Gıdaları Tebliği”nde tanımlanan gıdaları kapsar. Maksimum miktar kuru madde üzerinden geçerlidir.

SONUÇ

Bitkiler ve bitkisel ürünlerin kullanımına olan ilgi her geçen gün artmaktadır. Bitkisel ürünlerin doğal olması nedeniyle halk arasında herhangi bir zararlarının olmadığı veya sentetik ürünlere göre zararlarının daha düşük olduğu kanısı yaygındır. Ancak, bitkilerin ağır metal, pestisit kalıntısı ve mikotoksin gibi çok sayıda zararlı bulaşkanı içerebileceği unutulmamalıdır. Bu bulaşkanlar arasında mantarların ürettiği sekonder metabolitler olan mikotoksinler, gerek tüm bitkilerde yaygın bulunmaları, gerekse son derece önemli toksik etkilerinin olması nedeniyle ön plana çıkmaktadır. Farmakope analizlerinde de bitkisel ürünlerde mikotoksin analizlerinin yapılması istenmektedir. Özellikle çocuklar ve yaşlılar gibi hassas popülasyonlarda bitkisel ürünlerin tüketimine dikkat edilmelidir. Çok ve sık olarak bitkisel ürün kullanımının yan etkileri olabileceği gibi, bitkisel ürünlerde mikotoksinler gibi bulaşkanların da toksik etkilerinin yüksek tüketimle daha çok ortaya çıkabileceği unutulmamalıdır.

Ülkemiz dahil birçok ülkede bitkisel ürünler aktarlarda ve çoğu zaman ambalajsız satılmaktadır. Bu durum bitkisel ürünlerin sıcaklık ve neme maruz kalmasına ve takiben de mikotoksin bulaşmasının artmasına yol açabilir. Bu nedenle halk sağlığının korunması için düzenleyici kuruluşların bu ürünleri üretiminden tüketimine dek kontrol etmesi önemlidir. Başta hassas popülasyonlar olmak üzere, tüm toplumun bitkisel ürün tüketiminde temkinli davranması ve bu ürünlerin de zararlı bulaşkanları yüksek derecede içerebilecekleri konusunda bilgi sahibi olması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

- [1] Stickel F, Baumüller HM, Seitz K, et al. Hepatitis induced by Kava (*Piper methysticum rhizoma*). J Hepatol 2003; 39: 62-67.
- [2] Sanzini E, Badea M, Santos AD, et al. Quality control of plant food supplements. Food Funct 2011; 2: 740-746.
- [3] Kumar P, Mahato DK, Kamle M, et al. Aflatoxins: A Global Concern for Food Safety, Human Health and Their Management. Front Microbiol 2017; 7: 2170.
- [4] Umesha S, Manukumar HM, Chandrasekhar B, et al. Aflatoxins and food pathogens: impact of biologically active aflatoxins and their control strategies. J Sci Food Agric 2017; 97: 1698-1707.
- [5] Blesa J, Soriano JM, Moltó JC, et al. Factors affecting the presence of ochratoxin A in wines. Crit Rev Food Sci Nutr 2006; 46: 473-478.
- [6] Pitt JI, Basílico JC, Abarca ML, et al. Mycotoxins and toxigenic fungi. Med Mycol 2000; 38S1: 41-46.
- [7] Enioutina EY, Salis ER, Job KM, et al. Herbal Medicines: challenges in the modern world. Part 5. status and current directions of complementary and alternative herbal medicine worldwide. Expert Rev Clin Pharmacol 2017; 10: 327-338.
- [8] Kabak B, Dobson AD. Mycotoxins in spices and herbs-An update. Crit Rev Food Sci Nutr 2017; 57: 18-34.
- [9] Ashiq S, Hussain M, Ahmad B. Natural occurrence of mycotoxins in medicinal plants: a review. Fungal Genet Biol. 2014; 66: 1-10.
- [10] Omurtag GZ, Yazicioğlu D. Determination of fumonisins B1 and B2 in herbal tea and medicinal plants in Turkey by high-performance liquid chromatography. J Food Prot 2004; 67: 1782-1786.
- [11] Kumar P, Mahato DK, Kamle M, et al. Aflatoxins: A Global Concern for Food Safety, Human Health and Their Management. Front Microbiol 2017; 7: 2170.
- [12] Erkekoglu P, Kocer-Gumusel B. Aflatoxins, Hepatitis and Hepatocellular Carcinoma: A Special Focus on Turkey's Current Status J Liver: Dis Transplant 2014; 3:1-8.
- [13] Bennett JW, Klich M. Mycotoxins. Clin Microbiol Rev 2003;16: 497-516.
- [14] Marin S, Ramos AJ, Cano-Sancho G, Sanchis V. Mycotoxins: occurrence, toxicology, and exposure assessment. Food Chem Toxicol 2013; 60: 218-237.
- [15] Streit E, Naehrer K, Rodrigues I, Schatzmayr G. Mycotoxin occurrence in feed and feed raw materials worldwide: long-term analysis with special focus on Europe and Asia. J Sci Food Agric 2013; 93: 2892-2899.
- [16] Williams JH, Phillips TD, Jolly PE, et al. Human aflatoxicosis in developing countries: a review of toxicology, exposure, potential health consequences, and interventions. Am J Clin Nutr 2004;

80: 1106-1122.

- [17] Strosnider H, Azziz-Baumgartner E, Banziger M, et al. Workgroup report: public health strategies for reducing aflatoxin exposure in developing countries. *Environ Health Perspect* 2006; 114: 1898-1903.
- [18] Shephard GS. Impact of mycotoxins on human health in developing countries. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess* 2008; 25: 146-151.
- [19] European Pharmacopoeia. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare. 6th Edition. 2011.
- [20] Liu L, Jin H, Sun L, et al. Determination of aflatoxins in medicinal herbs by high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Phytochem Anal* 2012; 23: 469-476.
- [21] Worldwide Regulations for Mycotoxins in Food and Feed in 2003. Food and Agriculture Organization of the United Nations. 2003. <http://www.fao.org/docrep/007/y5499e/y5499e00.htm>. Adresinden erişildi.
- [22] International Agency for Research on Cancer (IARC) Some naturally occurring substances: food items and constituents, heterocyclic aromatic amines and mycotoxins. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risk to humans, IARC Scientific publications 56: 599. 1993. <https://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol56/mono56.pdf> adresinden erişildi.
- [23] International Agency for Research on Cancer (IARC). Aflatoxins. 2002. <https://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100F/mono100F-23.pdf> adresinden erişildi.
- [24] Benford D, Leblanc JC, Setzer RW. Application of the margin of exposure (MoE) approach to substances in food that are genotoxic and carcinogenic: example: aflatoxin B1 (AFB1). *Food Chem Toxicol* 2010; 48S1: S34-S41.
- [25] Dohnal V, Wu Q, Kuča K. Metabolism of aflatoxins: key enzymes and interindividual as well as interspecies differences. *Arch Toxicol* 2014; 88: 1635-1644.
- [26] Bennett RA, Essigmann JM, Wogan GN. Excretion of an aflatoxinguanine adduct in the urine of aflatoxin B1-treated rats. *Cancer Res* 1981;41: 650-654.
- [27] Sabbioni G, Skipper PL, Büchi G, et al. Isolation and characterization of the major serum albumin adduct formed by aflatoxin B1 in vivo in rats. *Carcinogenesis* 1987; 8: 819-824.
- [28] Croy RG, Wogan GN. Temporal patterns of covalent DNA adducts in rat liver after single and multiple doses of aflatoxin B1. *Cancer Res* 1981; 41: 197-203.
- [29] Smela ME, Hamm ML, Henderson PT, et al. The aflatoxin B(1) formamidopyrimidine adduct plays a major role in causing the types of mutations observed in human hepatocellular carcinoma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99: 6655-6660.
- [30] Bedard LL, Massey TE. Aflatoxin B1-induced DNA damage and its repair. *Cancer Lett* 2006; 241: 174-183.
- [31] Wang JS, Groopman JD. DNA damage by mycotoxins. *Mutat Res* 1999; 424: 167-181.
- [32] Shen HM, Ong CN, Lee BL, et al. Aflatoxin B1-induced 8-hydroxydeoxyguanosine formation in rat hepatic DNA. *Carcinogenesis* 1995; 16: 419-422.
- [33] Wu HC, Wang Q, Wang LW, et al. Urinary 8-oxodeoxyguanosine, aflatoxin B1 exposure and hepatitis B virus infection and hepatocellular carcinoma in Taiwan. *Carcinogenesis*. 2007; 28: 995-999.

- [34] Gursoy-Yuzugullu O, Yuzugullu H, et al. Aflatoxin genotoxicity is associated with a defective DNA damage response bypassing p53 activation. *Liver Int* 2011; 31: 561-571.
- [35] Yang X, Zhang Z, Wang X, et al. Cytochrome P450 2A13 enhances the sensitivity of human bronchial epithelial cells to aflatoxin B1-induced DNA damage. *Toxicol Appl Pharmacol* 2013; 270: 114-121.
- [36] Burma S, Chen BP, Murphy M, et al. ATM phosphorylates histone H2AX in response to DNA double-strand breaks. *J Biol Chem* 2001; 276: 42462-42467.
- [37] Sancar A, Lindsey-Boltz LA, Unsal-Kaçmaz K, et al. Molecular mechanisms of mammalian DNA repair and the DNA damage checkpoints. *Annu Rev Biochem* 2004; 73: 39-85.
- [38] Sajjan MP, Satav JG, Bhattacharya RK. Alteration of energy-linked functions in rat hepatic mitochondria following aflatoxin B1 administration. *J Biochem Toxicol* 1996; 11: 235-241.
- [39] Liu Y, Wang W. Aflatoxin B1 impairs mitochondrial functions, activates ROS generation, induces apoptosis and involves Nrf2 signal pathway in primary broiler hepatocytes. *Anim Sci J.* 2016; 87:1490-1500.
- [40] Van Vleet TR, Watterson TL, Klein PJ, et al. Aflatoxin B1 alters the expression of p53 in cytochrome P450-expressing human lung cells. *Toxicol Sci* 2006; 89: 399-407.
- [41] Kobertz WR, Wang D, Wogan GN, et al. An intercalation inhibitor altering the target selectivity of DNA damaging agents: synthesis of site-specific aflatoxin B1 adducts in a p53 mutational hotspot. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1997; 94: 9579-9584.
- [42] Wogan GN, Kensler TW, Groopman JD. Present and future directions of translational research on aflatoxin and hepatocellular carcinoma. A review. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess.* 2012; 29: 249-257.
- [43] Wogan GN. Impacts of chemicals on liver cancer risk. *Semin Cancer Biol.* 2000; 10: 201-210.
- [44] Tognarelli J, Ladep NG, Crossey MM, et al. Reasons why West Africa continues to be a hotbed for hepatocellular carcinoma. *Niger Med J* 2015; 56:231-235.
- [45] Mazzanti R, Arena U, Tassi R. Hepatocellular carcinoma: Where are we? *World J Exp Med* 2016; 6: 21-36.
- [46] Kew MC. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and risk factors. *J Hepatocell Carcinoma* 2014; 1: 115-125.
- [47] Liu Y, Wu F. Global burden of aflatoxin-induced hepatocellular carcinoma: a risk assessment. *Environ. Health Perspect* 2010; 118: 818-824.
- [48] Kensler TW, Groopman JD, Wogan GN. Use of carcinogen-DNA and carcinogen-protein adduct biomarkers for cohort selection and as modifiable end points in chemoprevention trials. *IARC Sci Publ* 1996; (139): 237-248.
- [49] Groopman JD, Kensler TW, Wild CP. Protective interventions to prevent aflatoxin-induced carcinogenesis in developing countries. *Annu Rev Public Health* 2008; 29: 187-203.
- [50] Mwanda OW, Otieno CF, Omonge E. Acute aflatoxicosis: case report. *East Afr Med J* 2005; 82: 320-324.
- [51] Chao TC, Maxwell SM, Wong SY. An outbreak of aflatoxicosis and boric acid poisoning in Malaysia: a clinicopathological study. *J Pathol* 1991; 164: 225-233.

- [52] Dhanasekaran D, Shanmugapriya S, Thajuddin N, Panneerselvam A. Aflatoxins and Aflatoxicosis in Human and Animals. In: Guevara-Gonzalez RG (Ed). Aflatoxins – Biochemistry and Molecular Biology. Rijeka: Intech. 2011; 221-254.
- [53] De Ruyck K, De Boevre M, Huybrechts I, De Saeger S. Dietary mycotoxins, co-exposure, and carcinogenesis in humans: Short review. *Mutat Res Rev Mutat Res* 2015; 766:32-41.
- [54] Paterson RR, Lima N. Toxicology of mycotoxins. *EXS* 2010; 100: 31-63.
- [55] Creppy EE. Update of survey, regulation and toxic effects of mycotoxins in Europe. *Toxicol Lett* 2002; 127: 19-28.
- [56] Peraica M, Radić B, Lucić A, Pavlović M. Toxic effects of mycotoxins in humans. *Bull World Health Organ* 1999; 77: 754-766.
- [57] Jolly PE, Inusah, S, Lu B, et al. Association between high aflatoxin B1 levels and high viral load in HIV-positive people. *World Mycotoxin J* 2013; 6: 255–261.
- [58] Van Der Merwe KJ, Steyn PS, Fourie L. Part II. The constitution of Ochratoxins A, B, and C, metabolites of *Aspergillus ochraceus* wilh. *J Chem. Soc.* 1965; 7083–7088.
- [59] Ringot D, Chango A, Schneider YJ, Larondelle Y. Toxicokinetics and toxicodynamics of Ochratoxin A, an update. *Chem. Biol. Interact.* 2006; 159: 18–46.
- [60] Pohland AE, Nesheim S, Friedman L. Ochratoxin A: A review. *Pure Appl. Chem.* 1992, 64, 1029–1046.
- [61] Pfohl-Leszkowicz A, Manderville RA, Ochratoxin A: An overview on toxicity and carcinogenicity in animals and humans. *Mol. Nutr. Food Res.* 2007, 51: 61–99.
- [62] Pavlovic M, Plestina R, Krogh P. Ochratoxin A contamination of foodstuffs in an area with Balkan (endemic) nephropathy. *Acta Pathol. Microbiol. Scand. B* 1979; 87:243–246.
- [63] Pfohl-Leszkowicz A, Petkova-Bocharova T, Chernozemsky IN, Castegnaro M. Balkan endemic nephropathy and associated urinary tract tumours: A review on aetiological causes and the potential role of mycotoxins. *Food Addit. Contam.* 2002; 19: 282–302.
- [64] Bui-Klimke T, Wu F. Evaluating weight of evidence in the mystery of balkan endemic nephropathy. *Risk Anal.* 2014; 34: 1688–1705.
- [65] Pavlović NM. Balkan endemic nephropathy—Current status and future perspectives. *Clin. Kidney J.* 2013; 6: 257–265.
- [66] Pfohl-Leszkowicz A. Ochratoxin A and aristolochic acid involvement in nephropathies and associated urothelial tract tumours. *Arh. Hig. Rada Toksikol.* 2009; 60: 465–483.
- [67] Duarte SC, Pena A, Lino CM. Ochratoxin A non-conventional exposure sources—A review. *Microchem. J.* 2009; 93: 115–120.
- [68] Amézqueta S, González-Peñas E, Murillo-Arbizu M, López de Cerain A. Ochratoxin A decontamination: A review. *Food Control* 2009; 20: 326–333.
- [69] Ciconová P, Laciková A, Máté D. Prevention of Ochratoxin A contamination of food and Ochratoxin A detoxification by microorganisms—A review. *Czech J. Food Sci.* 2010; 28: 465–474.
- [70] Radic B, Fuchs R, Peraica M, Lucic A. Ochratoxin A in human sera in the area with endemic nephropathy in Croatia. *Toxicol. Lett.* 1997; 91: 105–109.

- [71] Peraica M, Domijan AM, Fuchs R, Lucic A, Radic B. The occurrence of Ochratoxin A in blood in general population of Croatia. *Toxicol. Lett.* 1999; 110: 105–112.
- [72] Özcelik N, Kosar A, Soysal D. Ochratoxin A in human serum samples collected in Isparta-Turkey from healthy individuals and individuals suffering from different urinary disorders. *Toxicol. Lett.* 2001; 121: 9–13.
- [73] Hagelberg S, Hult K, Fuchs R. Toxicokinetics of Ochratoxin A in several species and its plasma-binding properties. *J. Appl. Toxicol.* 1989; 9: 91–96.
- [74] Studer-Rohr I, Schlatter J, Dietrich DR. Kinetic parameters and intraindividual fluctuations of Ochratoxin A plasma levels in human. *Arch. Toxicol.* 2000; 74: 499–510.
- [75] Poór M, Kunsági-Máté S, Bencsik T, Petrik J, Vladimir-Knežević S, Kószegi T. Flavonoid aglycones can compete with Ochratoxin A for human serum albumin: A new possible mode of action. *Int. J. Biol. Macromol.* 2012; 51: 279–283.
- [76] Poór M, Kunsági-Máté S, Czibulya Z, Li Y, Peles-Lemli B, Petrik J, Vladimir-Knežević S, Kószegi T. Fluorescence spectroscopic investigation of competitive interactions between Ochratoxin A and 13 drug molecules for binding to human serum albumin. *Luminescence* 2013; 28: 726–733.
- [77] Poór M, Li Y, Matisz G, Kiss L, Kunsági-Máté S, Kószegi T. Quantitation of species differences in albumin-ligand interactions for bovine, human and rat serum albumins using fluorescence spectroscopy: A test case with some Sudlow's site I ligands. *J. Lumin.* 2014; 145: 767–773.
- [78] Li Y, Czibulya Z, Poór M, Lecomte S, Kiss L, Harte E, Kószegi T, Kunsági-Máté S. Thermodynamic study of the effects of ethanol on the interaction of Ochratoxin A with human serum albumin. *J. Lumin.* 2014; 148: 18–25.
- [79] Castegnaro M, Canadas D, Vrabcheva T, Petkova-Bocharova T, Chernozemsky IN, Pfohl-Leszkowicz, A. Balkan endemic nephropathy: Role of Ochratoxins A through biomarkers. *Mol. Nutr. Food Res.* 2006; 50:519–529.
- [80] Manderville R, Pfohl-Leszkowicz A. Bioactivation and DNA adduction as a rationale for Ochratoxin A carcinogenesis. *World Mycotoxin J.* 2008; 1: 357–367.
- [81] El Khoury A, Atoui A. Ochratoxin A: General overview and actual molecular status. *Toxins* 2010; 2: 461–493.
- [82] Boorman G. NTP Technical Report on the Toxicology and Carcinogenesis Studies of Ochratoxin A (CAS No. 303-47-9) in F344/N Rats (Gavage Studies); NIH Publication No. 1989:89-2813. U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health: Research Triangle Park, NC, USA.
- [83] Chernozemsky IN. Balkan endemic nephropathy and the associated tumours of the urinary system: A summary of epidemiological features in Bulgaria. *IARC Sci. Publ.* 1991, 115, 3–4.
- [84] Cui J, Xing L, Li Z, Wu S, Wang J, Liu J, Wang J, Yan X, Zhang X. Ochratoxin A induces G(2) phase arrest in human gastric epithelium GES-1 cells in vitro. *Toxicol. Lett.* 2010; 193: 152–158.
- [85] Pohland AE, Schuller PL, Steyn PS. Physicochemical data for some selected mycotoxins. *Pure Appl. Chem.* 1982; 54: 2219–2284.
- [86] Vidal A, Sanchis V, Ramos AJ, Marín S. Thermal stability and kinetics of degradation of deoxynivalenol, deoxynivalenol conjugates and Ochratoxin A during baking of wheat bakery products. *Food Chem.* 2015; 178: 276–286.

- [87] Galtier, P. Contribution of pharmacokinetic studies to mycotoxicology-Ochratoxin A. *Vet. Sci. Commun.* 1978; 1: 349–358.
- [88] Roth A, Chakor K, Creppy EE, Kane A, Roschenthaler R, Dirheimer G. Evidence for an enterohepatic circulation of Ochratoxin A in mice. *Toxicology* 1988; 48: 293–308.
- [89] Woo CS, El-Nezami H. Maternal-Fetal Cancer Risk Assessment of Ochratoxin A during Pregnancy. *Toxins (Basel)*. 2016 Mar 23;8(4):87. doi: 10.3390/toxins8040087.
- [90] Berger V, Gabriel AF, Sergent T, Trouet A, Larondelle Y, Schneider YJ. Interaction of Ochratoxin A with human intestinal Caco-2 cells: Possible implication of a multidrug resistance-associated protein (MRP2). *Toxicol. Lett.* 2003; 140–141: 465–476.
- [91] Schrickx J, Lektarau Y, Fink-Gremmels J. Ochratoxin A secretion by ATP-dependent membrane transporters in Caco-2 cells. *Arch. Toxicol.* 2006; 80: 243–249.
- [92] Creppy EE, Rösenthaler R, Dirheimer G. Inhibition of protein synthesis in mice by Ochratoxin A and its prevention by phenylalanine. *Food Chem. Toxicol.* 1984; 22: 883–886.
- [93] Dirheimer G, Creppy EE, Mechanism of action of Ochratoxin A. *IARC Sci. Publ.* 1991; 115: 171–186.
- [94] Aleo MD, Wyat RD, Schnellmann RG. Mitochondrial dysfunction is an early event in Ochratoxin A but not oosporein toxicity to rat renal proximal tubules. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1991; 107: 73–80.
- [95] Suzuki S, Kozuka Y, Satoh T, Yamazaki M. Studies on the nephrotoxicity of Ochratoxin A in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1975; 34: 479–490.
- [96] Manderville RA, Pfohl-Leszkwicz A. Genotoxicity of chlorophenols and Ochratoxin A. *Adv. Mol. Toxicol* 2006; 1: 73–118.
- [97] Pfohl-Leszkwicz A, Manderville RA. An update on direct genotoxicity as a molecular mechanism of Ochratoxin A carcinogenicity. *Chem. Res. Toxicol.* 2012; 25: 252–262.
- [98] Hoehler D, Marquardt RR, McIntosh AR, Xiao H. Free radical generation as induced by Ochratoxin A and its analogs in bacteria (*Bacillus brevis*). *J. Biol. Chem.* 1996; 271: 27388–27394.
- [99] Zheng J, Zhang Y, Xu W, Luo Y, Hao J, Shen XL, Yang X, Li X, Huang K. Zinc protects HepG2 cells against the oxidative damage and DNA damage induced by Ochratoxin A. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2013; 268, 123–131.
- [100] Sorrenti V, di Giacomo C, Acquaviva R, Barbagallo I, Bognanno M, Galvano F. Toxicity of Ochratoxin A and its modulation by antioxidants: A review. *Toxins* 2013; 5: 1742–1766.
- [101] Al-Anati L, Katz N, Petzinger E. Interference of arachidonic acid and its metabolites with TNF_α release by Ochratoxin A from rat liver. *Toxicology* 2005; 208: 335–346.
- [102] Rached E, Pfeiffer E, Dekant W, Mally A. Ochratoxin A: Apoptosis and aberrant exit from mitosis due to perturbation of microtubule dynamics? *Toxicol. Sci.* 2006; 92: 78–86.
- [103] Kam HG, Eisenbrand G, Schlatter J, Würth K, Janzowski C. Ochratoxin A: Induction of (oxidative) DNA damage, cytotoxicity and apoptosis in mammalian cell lines and primary cells. *Toxicology* 2005; 206: 413–425.
- [104] Marroquín-Cardona AG, Johnson NM, Phillips TD, Hayes AW. Mycotoxins in a changing global

- environment – A review. *Food Chem. Toxicol.* 2014; 69: 220–230.
- [105] Gelderblom WCA, Jaskiewicz K, Marasas WEO, Thiel PG, Horak RM, Vleggaar R, Kriek NPJ. Fumonisin-novel mycotoxins with cancer-promoting activity produced by *Fusarium moniliforme*. *Appl. Environ. Microbiol.* 1988; 54: 1806–1811.
- [106] Ahangarkani F, Rouhi S, Azizi IG. A review on incidence and toxicity of fumonisins. *Toxin Rev.* 2014; 33: 95–100.
- [107] European Food Safety Authority (EFSA) Opinion of the Scientific Panel on Contaminants in Food Chain on a request from the Commission related to fumonisins as undesirable substances in animal feed. *EFSA J.* 2005; 235: 1–32.
- [108] Escriva L, Font G, Manyes L. In vivo toxicity studies of fusarium mycotoxins in the last decade: A review. *Food Chem. Toxicol.* 2015; 7: 185–206.
- [109] Summerell BA, Leslie JF. Fifty years of *Fusarium*: how could nine species have ever been enough? *Fungal Divers.* 2011; 50: 135–144.
- [110] Scaff RMC, Scussel VM. Fumonisin B1 and B2 in corn-based products commercialized in the State of Santa Catarina-Southern Brazil. *Braz. Arch. Biol. Technol.* 2001; 47: 911–919.
- [111] Torres AM, Reynoso MM, Rojo FG, Ramirez ML, Chulze SN. *Fusarium* species (section *Liseola*) and its mycotoxins in maize harvested in northern Argentina. *Food Addit. Contam.* 2001; 18: 836–843.
- [112] Liu C, Liu F, Xu W, Kofoet A, Humpf H, Jiang S. Occurrence of fumonisins B1 and B2 in asparagus from Shandong province. *Food Addit. Contam.* 2005; 22: 673–676.
- [113] Karbancıoğlu-Güler F, Heperkan D. Natural occurrence of fumonisin B1 in dried figs as an unexpected hazard. *Food Chem. Toxicol.* 2009; 47: 289–292.
- [114] Martins ML, Martins HM, Bernardo F. Fumonisin B1 and B2 in black tea and medicinal plants. *J. Food Prot.* 2001; 64: 1268–1270.
- [115] International Agency for Research on Cancer (IARC). IARC Classifications Group Order. Agents Classified by the IARC Monographs, Volumes 1–117, 2016. <https://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/ClassificationsGroupOrder.pdf>. adresinden erişildi.
- [116] Sewram V, Shephard GS, van der Merwe L, Jacobs TV. Mycotoxin contamination of dietary and medicinal wild plants in the Eastern Cape Province of South Africa. *J Agric. Food Chem.* 2006; 54:5688-5693.
- [117] Santos L, Marín S, Sanchis V, Ramos AJ, Screening of mycotoxin multicontamination in medicinal and aromatic herbs sampled in Spain. *J. Sci. Food Agric.* 2009; 89: 1802-1807.
- [118] Türk Gıda Kodeksi Gıda Maddelerindeki Bulaşanların Maksimum Limitleri Hakkında Tebliğ (Tebliğ No: 2008 / 26) Resmî Gazete, Sayı: 26879. Yayınlanma Tarihi: 17 Mayıs 2008.



Türk Farmakope Dergisi 2017, 2 (1):52-58

© Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu 2017

FARMAKOPELERDE YER ALAN MAJİSTRAL FORMÜLLER

Fatma ERDEM*, H. Murat BAYRAK

Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Analiz ve Kalite Kontrol Laboratuvarları Farmakope Birimi, Sıhhiye-Ankara.

*elmek:fatma.erdem@titck.gov.tr

ÖZET

Majistral ilaçlar doktorun düzenlediği formüle göre reçetede yazılan ve eczacı tarafından hazırlanan ilaç şekilleridir. İlaç üretim çalışmaları sanayi ölçekli üretim ve eczanede üretim olmak üzere iki farklı yol ile sürmektedir. Majistral formüllerin “ikinci sınıf” sağlık ürünleri olmadığı ve bir hekim tarafından dikkatlice düşünülmüş ve hastanın yararına olduğu bir gerçektir, ancak farklı eczanelerde hazırlanan majistral ilaçlar arasında farklılıklar gözlenebilmektedir. Bu nedenle majistral ilaçların kalitesini sağlamak için hazırlanan standartlar ulusal ve uluslararası farmakopelere girmiştir. Bu kapsamda majistral formüller ile ilgili genel bilgiler ve mevcut dünya farmakopelerindeki durum sunulacaktır.

Anahtar kelimeler: Majistral formül; Farmakope

GİRİŞ

Kaliteli eczacılık ve sağlık hizmetlerinin önemli bir parçası olan majistral ilaçlar; reçetede belirtilen formüllere göre eczacılar tarafından hazırlanan karıştırma, birleştirme, paketleme ve etiketleme gibi basamakları içeren süreçlerdir. Son yıllarda artan müstahzar ilaç üretimi ile ilaç çeşitliliği ve belirli kalitede ilaç üretimi sağlanmaktadır. Müstahzar ilaç, önceden hazırlanarak eczanede bulundurulmuş ticari ilaçlar olup zamanla eczanelerde ilaç hazırlanmasını yani majistral ilaç yapımını azaltmıştır fakat geleneksel amaçlar, az miktarda üretim, hastaya uygun tedavi, hasta uyumunu arttırmak gibi nedenler ile halen majistral ilaç yapımı eczanelerde devam etmektedir [1]. Majistral reçeteler doktorun tedaviyi ihtiyaçlara göre kişiselleştirmesi için pratik bir yöntemdir. Aynı zamanda ilaçların piyasada bulunmayan formülasyonlar halinde kullanılmasını sağlar. Hazırlanan bu formülasyonların en önemli avantajlarından biri, piyasada müstahzarı olmayan veya ithal ürün olduğu için çok pahalı olan bir dozaj formunun eczacı tarafından düşük maliyetle hazırlanabiliyor olmasıdır. Majistral ilaçlarla hasta, kendisi için, özel olarak hazırlanmış bir ilaç ile tedavi edildiğinden olumlu bir psikolojik etki de sağlanabilmektedir [2].

MAJİSTRAL İLAÇLARIN TARİHİ GELİŞİMİ

Majistral formüller 4000 yıldan uzun süredir eczacılık uygulamalarının merkezi bir parçası olmuştur. En eski kaynak antik Mısır'da taş bir tablet üzerinde yazılmış olan reçete eczacıya inhalasyon için buhar hazırlanması talimatını veren reçetedir. Ayrıca majistral ilaçlar için "tarifi kitap" olarak çeviren *Ebers Papyrus* adı verilen bir belge de bulunmaktadır. Majistral ilaç hazırlığında karıştırmada ve öğütmede kullanılan havan ve tokmak, eczacılık mesleğinin yaygın olarak kabul gören bir simgesi olup birçok antik medeniyetin üyeleri tarafından kullanılmıştır. Havan ve tokmağın ilk kullanılışı eski Mısır'a kadar uzanmaktadır. Antik Romalılar toprak havan ve tahta tokmak kullanırlarken 17. Yüzyıl eczacıları mülkiyetlerini belirtmek için tarih ve isim yazılı metalik havan kullanmışlardır [3].

Diğer alanlarda olduğu gibi eczacılık sanatının da uygarlığın beşiği olan Yakındoğu'da (Mezopotamya, Anadolu ve Mısır) doğduğu kabul edilmektedir. Selçuklular döneminden eczacılık ve kullanılan ilaçlar hakkında bize bilgi veren en önemli eserler El- Biruni ile İbn El-Baytar'ın kitaplarıdır. Cumhuriyet döneminde ise eczaneler, reçete kabul ve ilaç yapım bölümü (laboratuvar) olmak üzere iki kısımdan ibarettir. İlaçlar hazırlandıktan sonra, şekline göre, kutu veya şişeye konulur, ağzı veya kapağı, mühür mumu veya eczanenin özel mühürü ile, mühür bozulmadan açılmayacak şekilde, mühürlenirdi. Bu usul 1940 yıllarına kadar sürdürülmüştür.

Gerek endüstride gerek pratik çalışmalarda ilaç haline konacak etken maddelerin belirli özellikte ve belirli standartlara uygun olması gerekir. Etken maddelerin ve ilaçların canlılara tedavi ve koruyucu olarak verilebilmesi için lüzumlu özelliklerini tespit eden resmî kitaplara farmakope denir. Eskiden farmakopelerde ilaç hazırlama formüllerine çok önem verilirdi. Etken madde sayısının artması dolayısıyla bugün farmakopelerde daha çok madde özellikleri ve standartların yer aldığı monograflar verilmektedir. Buna göre farmakopeler ilaç şartname ve kontrol bildirileridir denilebilir [4].

12 Nisan 2014 Cumartesi/Resmî Gazete/Sayı: 28970 Eczacılar ve Eczaneler Hakkında Yönetmelik majistral ilaç tanımını, majistral ilaçlar için laboratuvar kısmının özelliklerini, majistral ilaçlar, etiket ve ambalajını ve majistral ilaçlarla ilgili reçete özelliklerini belirtmektedir. Bu yönetmeliğin 50. Maddesine göre Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu tarafından "İyi Eczacılık Uygulamaları Kılavuzu" hazırlanmış ve bu kılavuz majistral ürünler ile ilgili majistral ilacın tanımı, majistral ilaç hazırlanmasında kullanılan maddeler, majistral ilaç hazırlanması ile ilaçların temini, saklanması, hastaya sunumu ve imhası gibi başlıkları içermektedir.

MAJİSTRAL İLAÇ FORMLARI

Eczacılık alanında kullanılan majistral formül formları aşağıdaki gibi sıralanır:

- Oral sıvılar (çözeltiler, süspansiyonlar, emülsiyonlar)
- Kremler ve merhemler
- Diğer topikal ürünler (jeller, losyonlar, tozlar, emülsiyonlar)
- Fitiller
- Pastil, ağız gargaraları, lolipoplar
- Poşetler, oral tozlar
- Tabletler, kapsüller [5].

AMERİKA FARMAKOPESİ (USP)'DE YER ALAN MAJİSTRAL FORMÜLLER

USP, insan ve veterinerlik alanlarında majistral formülasyonların bulunduğu monografı içerir. USP'de majistral ürünler ile ilgili bilgiler USP "General Chapter <795> Pharmaceutical Compounding—Nonsterile Preparations" kısmında verilmektedir.

Monograf çalışmaları 18 kişilik disiplinler arası "bileşik uzman komitesi" tarafından 5 yıllık çalışma planları hazırlanarak değerlendirilir. Bu monograf, pazara uygun herhangi bir ürünün bulunmadığı formülasyonlarda uygulayıcılara yardımcı olmak için belirli müstahzarlar için kalite standartlarını sağlamaktadırlar. Formüller belirli bir dozaj biçimini ve formülasyonu içeren onaylı ürünlerdir. USP'de 127 adet majistral formül monografı bulunmaktadır.

Şekil 1 'de USP 39'da yer alan bir majistral formüle ait monograf örnek olarak verilmiştir. Monografarda majistral formül başlığı, içeriği ve miktarlar, hazırlanış şekli, paketlenme ve ambalaj şekli, testler gibi kısımlar bulunmaktadır [6].

Belladonna Tincture

» Belladonna Tincture yields, from each 100 mL, not less than 27 mg and not more than 33 mg of the alkaloids of belladonna leaf.

Belladonna Leaf, in moderately coarse powder	100 g
To make about	1000 mL

Prepare a tincture by *Process P* as modified for assayed *Tinctures* (see *Pharmaceutical Dosage Forms* (1151)), using a mixture of 3 volumes of alcohol and 1 volume of water as the menstruum. Finally adjust the Tincture to contain, in each 100 mL, 30 mg of the alkaloids of belladonna leaf.

Packaging and storage—Preserve in tight, light-resistant containers, and avoid exposure to direct sunlight and to excessive heat.

USP Reference standards (11)—
 USP Atropine Sulfate RS
 USP Homatropine Hydrobromide RS
 USP Scopolamine Hydrobromide RS

Change to read:

•**Alcohol Determination, Method II (611)** (CN 1-May-2016): between 65.0% and 70.0% of C₂H₅OH, determined by the gas-liquid chromatographic procedure, acetone being used as the internal standard.

Assay—
pH 9.5 Phosphate buffer, Internal standard solution, Standard preparation, Extraction blank, Standard curve, Chromatographic system, and System suitability—Proceed as directed in the Assay under *Belladonna Extract*.

Assay preparation—Proceed with Tincture as directed in the Assay under *Belladonna Leaf*, but pipet 2 mL of Tincture (in place of "10 mL of this solution") into a 60-mL separator containing 10 mL of dilute sulfuric acid (1 in 350).

Procedure—Proceed as directed in the Assay under *Belladonna Leaf*. Record from the *Standard curve* the quantities, in mg, of atropine and scopolamine in the specimen. Add the quantity, in mg, of atropine and scopolamine, and multiply by 50 to obtain the weight, in mg, of alkaloids per 100 mL.

Şekil 1. USP 39'dan örnek majistral formül monografı

İNGİLİZ FARMAKOPESİ (BP)'DE YER ALAN MAJİSTRAL FORMÜLLER

BP'de tariflenen şekli ile majistral ilaç: yetkili bir sağlık uzmanının talebi üzerine güncel tıbbi ilaçlarla karşılanmamış, hasta tıbbi gereksinimlerini karşılamak üzere hazırlanan ilaçlardır. Majistral formülasyonlar için yasal düzenlemeler, 2001/83 / EC sayılı AB Yönergesi'nin 5. maddesinde yer almaktadır ve diğer ilaçlar için geçerli "Pazarlama Yetkisi Yönergesi" gerekliliklerinden muaf tutularak özel hasta ihtiyaçlarını karşılamak için "Pazarlama Yetkilendirmesinin Gerekliliği İstisnaları" ile ilgili olan 2012'de İnsan İlaçları Tüzüğü Yönetmeliği 167'ye aktarılmıştır. Bu yönetmeliğe göre yetkili bir sağlık mesleği mensubu tarafından verilen bir reçete uyarınca bir eczacının gözetiminde veya himayesinde tıbbi ürün stoğu hazırlanabilir ve lisanssız bir ürünün hazırlanmasını ve hastaya verilmesini sağlar. İngiltere'de majistral ilaçların imalatı, ithalatı, dağıtımı ve temini konusunda İlaçlar ve Sağlık Ürünleri Düzenleyici Ajans (MHRA) rol alırken, İngiltere Kraliyet İlaç Topluluğu (RPSGB), eczanede lisanssız ilaçların kullanımını yönetmektedir. Çocukların tedavisinde birçok ilacın uygun dozaj formu olmadığından ve diğer bazı ilaçlar için pediatrik bir ruhsat bulunmadığından çocuklara yönelik tedavilerde majistral ilaçlara sıklıkla başvurulmaktadır. Bu nedenle Kraliyet Üniversitesi Çocuk Sağlığı Grubu (RCPCH) ve Yeni Doğan ve Çocuk Eczacıları Grubu (NPPG) ortak bir komite yayımlayarak çocuk tedavisinde kullanılan majistral ilaçlar için sağlık uzmanlarına ve ebeveynlere rehberlik eden bir bildiri yayınlamıştır.

BP'de bulunan majistral formül monografları bu ilaçların kullanımı için gerekli minimum kalite standartlarını sağlamaktadır. Bu farmakopede majistral formüller ile ilgili majistral formüllerin müstakil monografları ve ilgili genel uyarılar, ekler ve tamamlayıcı kısımlar bulunmaktadır. Majistral formülasyon monograflarında majistral formülün adı, tanımı, amacı, hazırlanışı, etiketleme ve hazırlanan formülasyonlar için gereklilikler bulunmaktadır. BP Bölüm V Giriş'de, yasal gereklilikler, etik değerlendirme, etiketleme ve hazırlamak için standartlar kısmını içermektedir. Bölüm V.a'da koruyucusuz majistral formüller, Bölüm V.b'de ağızdan uygulanan çözeltiler için biyoeşdeğerlik, Bölüm V.c'de depolama ve raf ömrü, Bölüm V.d'de formülasyonlar ve hazırlıklar kısmı mevcuttur. BP'de 97 adet majistral formülasyon monografı vardır ve örnek bir monograf Şekil 2'de verilmiştir.

Aluminium Acetate Ear Drops

General Notices

DEFINITION

Aluminium Sulfate	225 g
Calcium Carbonate	100 g
Tartaric Acid	45 g
Acetic Acid (33 per cent)	250 mL
Purified Water	750 mL

Extemporaneous preparation

The following directions apply.

Dissolve the Aluminium Sulfate in 600 mL of the Purified Water, add the Acetic Acid and then the Calcium Carbonate mixed with the remainder of the Purified Water and allow to stand for not less than 24 hours in a cool place, stirring occasionally. Filter, add the Tartaric Acid to the filtrate and mix.

The ear drops comply with the requirements stated under Ear Preparations and with the following requirements.

Content of aluminium, Al

1.7 to 1.9% w/v.

CHARACTERISTICS

A clear liquid.

Weight per mL

1.06 to 1.08 g, Appendix V G.

ASSAY

Dilute 10 mL to 100 mL with water. To 10 mL of the resulting solution add 40 mL of 0.05M disodium edetate VS, 90 mL of water and 0.15 mL of methyl red solution. Neutralise by the drop wise addition of 1M sodium hydroxide and warm on a water bath for 30 minutes. Cool, add 1 mL of 2M nitric acid and 5 g of hexamine and titrate with 0.05M lead nitrate VS using 0.5 mL of xylenol orange solution as indicator. Each mL of 0.05M disodium edetate VS is equivalent to 1.349 mg of Al.

STORAGE

Aluminium Acetate Ear Drops should be kept in a well-filled container.

When aluminium acetate solution or Burow's Solution is prescribed or demanded a solution complying with the requirements of this monograph shall be dispensed or supplied.

Şekil 2. BP'den örnek majistral formül monografısı [7]

TÜRK FARMAKOPESİ'NDE YER ALAN MAJİSTRAL FORMÜLLER

Türk Farmakope tarihine majistral formüller açısından bakıldığında Cumhuriyet tarihimizin ilk farmakopesi olan 1930 Türk Farmakopesi'nde 208 adet majistral formülasyon bulunmaktadır. 1930 farmakopesinde yer alan majistraller formülasyon şekli olarak incelendiğinde 15 adet merhem, 39 adet tentür, 24 adet şurup, 12 adet çözelti, 5 adet tablet, 29 adet ekstre, 10 adet yağ ve esans formülasyonu, 5 adet yakı ve diğer formülasyonlar şeklinde ayrılmaktadır [8]. 1940 kodeksine ek olarak 39 adet yeni majistral formülasyon monografısı eklenmiştir [9]. 1948 farmakopesine 8 adet yeni majistral monografısı eklenerek bu gelişim devam etmiştir [10]. 1954 farmakopesi 1948 farmakopesinin değiştirilmemiş 2. baskısı olduğu için aralarında herhangi bir fark bulunmamaktadır [11]. Cumhuriyet tarihimizin ilk farmakopesi olan 1930 farmakopesinden 1954 farmakopesine kadar olan süreçte majistral formülasyon sayısı artarak devam etmiştir. Ancak sonrasında fabrika üretimi olan müstahzar

ürünler gelişmiş üretim teknolojileri nedeni ile hızlı ve standart üretim sağlayarak yaygınlaşmış oldukları için 1974 farmakopesinde majistral ürün monograf sayısı azalmıştır. 1974 farmakopesinde 25 adet majistral formülasyon monografı bulunmaktadır. Türk Farmakopesi monograf içeriğinde majistral formül hazırlanması, bileşenleri, özellikleri, saklama koşulları, etki ve kullanılışı gibi başlıklar bulunmaktadır (Şekil 3).

AQUA CHLOROFORMII
KLOROFORMLU SU
Hazırlanması
Kloroform
Su
5 g
1000 g
5 g kloroform üzerine 100 g su koyup kuvvetle çalkalayın; çalkalamaya devam ederek yavaş yavaş kalan suyu ilave edin ve su ile ıslatılmış bir süzgeç kağıdından süzün.
Vasıflar. Berrak maviyi; kloroform koku ve lezzetindedir.
Saklama. Kloroformlu Su, iyice kapatılmış şişelerde, ışıktan korunarak saklanmalıdır.
Etki ve Kullanılış. Mide mukozası anesteziği

Şekil 3. TF 1974'ten örnek majistral formül monografı [12]

SONUÇ

Majistral ilaçlar günümüz teknolojisi ile artan müstahzar ilaç üretimine rağmen hala eczacıların bilgi ve birikimi ile kişiye özel olarak hazırlanan ve ihtiyaç duyulan etken maddeyi ilaç şekline getirip hastaya ulaştırmayı gerektiren bir süreçtir. Majistral ilaçların kullanım alanlarının, üretim şekillerinin güncellenerek geliştirilmesi gerekliliği ve standardizasyonunun sağlanarak yaygınlaşmasının sağlanması gerekliliği açıktır. Kişiye özel ilaçların üretimi, stabilite sorunu olan ilaçların üretimi, bitkisel ilaçlar, homeopatik ilaçlar, hastanelerde kemoterapi ilaçlarının ve parenteral ürünlerin hastaya özgü hazırlanması gerekliliği gibi birçok husus majistral ilaçların, müstahzar ilaçlardan ayrı olarak devam etmesi gerektiğini göstermektedir. Majistral formülasyonların hazırlanması esnasında beraberinde getirdiği birçok risk açısından belirli kurallara bağlı olarak hazırlanıp sonlandırılması oldukça önem taşımaktadır. Ulusal ve uluslararası farmakopeler bu anlamda majistral formüllere ait buldukları monograflar ile majistral formül hazırlığında belirli bir protokole bağlı kalınmasını sağlamaktadır. Hazırlık çalışmaları devam eden Türk Farmakopesi 2017'de majistral formüller başlığı altında bir kısım bulunması planlanmaktadır.

KAYNAKLAR

- [1] Baykara T. Eczanelerde İlaç Hazırlanmasının Yaygınlaştırılması, 21.03.2017 tarihinde http://e-kutuphane.teb.org.tr/pdf/eczaciodasiyayinlari/miep_may91/12.pdf adresinden erişildi.
- [2] Yaşayan AAG, Alarçin E, Şahbaz S. Eczane Mesul Müdürlerinin Majistral İlaç Hazırlama ile ilgili Bilgi ve Tutumlarının Değerlendirilmesi 2015; Marmara Pharmaceutical Journal 19: 283-289.
- [3] Riley RJ. The Regulation of Pharmaceutical Compounding and the Determination of Need: Balancing Access and Autonomy with Patient Safety, Class of 2004; LEDA at Harvard Law School.

- [4] İzgü E. Genel ve Endüstriyel FARMASÖTİK TEKNOLOJİ I, Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları, 52.
- [5] Model Standards for Pharmacy Compounding of Non-Sterile Preparations DRAFT 5b National Association of Pharmacy Regulatory Authorities, 20.03.2017 tarihinde https://www.bcpharmacy.ca/uploads/NonSterile_Compounding_Draft_5b_Aug_5_2016.pdf adresinden erişildi.
- [6] USP Compounding Standarts, 17.03.2017 tarihinde <http://www.usp.org/usp-healthcare-professionals/compounding/compounded-preparation-monographs> adresinden erişildi.
- [7] İngiliz Farmakopesi, Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency, British Pharmacopoeia Commission, 2016.
- [8] Türk Kodeksi 1930, Türkiye Cumhuriyeti, Sıhhat ve İçtimai Muavenet Vekaleti, 1930.
- [9] Türk Kodeksi 1940, Kader Basımevi, İstanbul, 1940.
- [10] Türk Kodeksi 1948, İsmail Akgün Matbaası, İstanbul, 1948.
- [11] Türk Kodeksi 1954, İstiklal Matbaacılık ve Gazetecilik Koll.Ort., Konya Sokak, Yenihan, Ankara, 1954.
- [12] Türk Farmakopesi 1974, Milli Eğitim Basımevi, İstanbul, 1974.



Türk Farmakope Dergisi 2017, 2 (1):59-64

© Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu 2017

AVRUPA FARMAKOPESİ DÜZENLEMELERİ – II

(GENEL YÖNTEM, MONOGRAF VE STANDART MADDELER)

Begüm EVRANOS AKSÖZ*, H. Murat BAYRAK

Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Analiz ve Kalite Kontrol Laboratuvarları Farmakope Birimi, Sıhhiye-Ankara.

*elme: begüm.aksoz@titck.gov.tr

ÖZET

Avrupa Farmakopesi'nde yer alan monograflar hazırlanırken izlenen belirli bir süreç mevcuttur. Bu sürece göre hazırlanan monograflar 3 ay süre ile Pharmeuropa'da yayınlanmaktadır. Yayınlanan bu monograflarla ilgili yapılan yorumlar uzman gruplar tarafından değerlendirilmekte ve monograflarda son değişiklik ve düzenlemeler yapılarak, monograf Avrupa Farmakopesi'ne dahil edilmektedir.

Monograflarla ilgili olarak yapılan değişiklik ve düzenlemeler Avrupa Farmakopesi komisyon toplantılarında değerlendirilmekte ve yapılmasına karar verilen düzenlemelerle ilgili kararlar alınmaktadır. Bu komisyon toplantıları yılda 3 kez 38 ülkeyi temsil etmekle görevlendirilmiş yetkili kurul (37 üye ülke ve Avrupa Birliği ülkesi) üyesinin ve gözlemci ülkelerin katılımıyla gerçekleştirilmektedir. Tüm teknik kararlar oy birliği ile alınmaktadır.

Anahtar kelimeler: Avrupa Farmakopesi, Monograf hazırlanması, Avrupa Farmakopesi Komisyonu

GİRİŞ

Avrupa Farmakopesi 2017 baskısında 2300'den fazla monograf ve 360 genel bölüm yer almaktadır. Avrupa Farmakopesi 37 üye ülkenin işbirliği ve sağladığı maddi ve laboratuvar kaynakları ile hazırlanmaktadır. Avrupa Farmakopesi hazırlamak amacıyla oluşturulan komisyon 37 üye ülkeden oluşmasına rağmen, Avrupa Farmakopesi'nin dünyada 100'den fazla ülkede kullanıcısı bulunmaktadır.

Avrupa farmakopesi hazırlıklarında görev alan 20 uzman ve 37 aktif çalışma grubunda 700'ün üzerinde üye bulunmaktadır. Gruplar oluşturulurken seçilen uzmanların üçte biri üye ülkelerin sağlıkla ilgili yetkili kurum ve kuruluşlarından, üçte biri ilaç endüstrisinden ve kalanı üniversite ve hastanelerden olacak şekilde belirlenmektedir. Çalışmalar, üye ülkeler dışında yaklaşık altmış gözlemci ülkenin (Cezayir, Ermenistan, Avustralya, Belarus, Kanada, İsrail, Malezya, Rusya Federasyonu, ABD vd.) desteği ile yürütülmektedir. Gönüllülük esasına göre çalışan uzmanlar gerektiğinde deneysel çalışmalar

da yaparak, kendilerine bildirilen süre içinde çalışmalarını tamamlayarak sonuçlarını ilgili çalışma gruplarına bildirmektedirler [1].

Monografların Hazırlanması

Monograf hazırlanması sürecinde izlenen yol, basamaklar şeklinde sırasıyla şu şekildedir:



Farmakopelere yeni monograf eklenmesi veya değişiklik teklifi başvurusu yapılırken, Avrupa İlaç Kalite ve Sağlık Bakım Direktörlüğü'nün (European Directorate for the Quality of Medicines and Healthcare [EDQM]) aşağıdaki başvuru formunu doldurmak gerekmektedir [2].



EUROPEAN PHARMACOPOEIA COMMISSION

REQUEST FOR REVISION OF A MONOGRAPH OR GENERAL CHAPTER

Presented by:	Date:	
Concerning:	Monograph No:	Chapter No.
Title/Name:		

URGENT <input type="checkbox"/>	NOT URGENT <input type="checkbox"/>
REASON FOR REVISION:	
<input type="checkbox"/> Error in text	
<input type="checkbox"/> Quality defined by the monograph no longer available	
<input type="checkbox"/> New source on the market	
<input type="checkbox"/> Impurity not covered by the monograph: Name:	
<input type="checkbox"/> qualified	<input type="checkbox"/> others
<input type="checkbox"/> Analytical improvement	
<input type="checkbox"/> Reagents/equipment no longer available	
Name:	Test:
<input type="checkbox"/> Other (specify):	

FOR EDQM ONLY:
<input type="checkbox"/> Laboratory: PA/PH report:
<input type="checkbox"/> DBO: please specify (e.g. BSP, CAP, etc...):
Copy of supporting document (study or meeting report, OMCL testing report, etc...) must accompany the request.
<input type="checkbox"/> Other:
Please describe the issue/ suggestion:

For a MONOGRAPH, SECTION TO BE REVISED:			
<input type="checkbox"/> Title	<input type="checkbox"/> Definition	<input type="checkbox"/> Production	<input type="checkbox"/> Characters
<input type="checkbox"/> Identification	<input type="checkbox"/> Tests	<input type="checkbox"/> Assay	<input type="checkbox"/> Storage
<input type="checkbox"/> Labelling	<input type="checkbox"/> Impurities	<input type="checkbox"/> Functionality-related characteristics	<input type="checkbox"/> Other

DATA ATTACHED TO SUPPORT THE REQUEST FOR REVISION

Sufficient data must accompany the request to enable the group of experts and/or the Commission to decide whether revision of the monograph is necessary. The data should be evaluated in this light by the requester. Wherever possible, a concrete proposal should be made for amendment of the monograph.

validated method of analysis (comparison with the existing method should be provided wherever possible):

batch data typical chromatogram (if applicable)

other

Please indicate where *samples* of the product and any necessary *Reference Substance* for testing of the revision proposal can be obtained:


Where useful, please indicate suppliers for reagents/equipment:

Manufacturer(s) identified (name, address ...):

If urgent revision is requested, please indicate why this is justified.

Şekil 1. Bir monograf veya genel bölümün gözden geçirilmesi için kullanılan başvuru formu [2]

Bu formun benzeri şekilde hazırlanmış olan Türk Farmakopesi'nde değişiklik yapılmasına dair hazırlanan form Şekil 2'de verilmiştir.

 TC Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu	TÜRK FARMAKOPESİ DEĞİŞİKLİK TEKLİFİ FORMU
Birim:	FARMAKOPE BİRİMİ
*Ne başvuru 1, 2, 3 ve 4 bölümler doldurulur.	
1. Teklif eden Firma Adı <input type="checkbox"/> : Kurum Adı <input type="checkbox"/> : TF Ana Çalışma Grubu Üyesi <input type="checkbox"/> : TF Çalışma Grubu Adı <input type="checkbox"/> : Üniversite Adı <input type="checkbox"/> :	
2. Teklif eden / yetkili kimlik bilgileri Adı : Soyadı : Unvanı : Kurumu / Firma Adresi :	
3. Teklif edilen yöntem / monograf başlığı: *Teklif edilen yöntemin / monografin başlığı yazılmalıdır.*	
4. Teklif edilen yöntemin / monografin konusu ve gerekçesi: *Teklif edilen / değişiklik yapılması istenen yöntemin / monografin konusu ve Farmakope'ye eklenme gerekçesi yazılmalıdır.*	
5. Değerlendirme: Bu bölüm TITCK Farmakope Birimi tarafından düzenlenir.	
6. Farmakope Ana Çalışma Grubunun Görüşü: Bu bölüm Türk Farmakopesi Ana Çalışma Grubu tarafından düzenlenir.	
7. Sonuç Kararı: Sonuç karar TITCK Yönetimi tarafından verilir.	
Form No: F04/ FB/ 00	

Şekil 2. Türk Farmakopesi değişiklik teklifi formu [3]

Ülkemiz tarafından EDQM’de görevlendirilecek uzman ve çalışma grubu üyeleri, üye ihtiyacı EDQM tarafından bildirilen gruplar için, istenen kriterleri taşıyanlar arasından Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (TİTCK) tarafından belirlenmektedir. TİTCK tarafından belirlenen üyelerin isim ve özgeçmişlerini içeren belgeler EDQM’e iletilmektedir. EDQM komisyon toplantılarında, bu üyelerin belirtilen gruplar için uygun adaylar olup olmadığını değerlendirmekte ve bildirilen kişilerin ilgili gruplara kabul edilip edilmediğine dair kararını bildirmektedir. Komisyon üyelerinin seçimi de benzer şekilde gerçekleştirilmektedir [2,3].

Seçilmiş olan Uzman’ın;

1) Süreçlerin düzenli işleyişi ve ilgili çalışmaların sağlıklı yürütülebilmesi için EDQM sekreteryası ile düzenli iletişim içinde olması gerekmektedir.

2) Grubun tüm toplantılarına katılımı beklenmektedir (fiziksel ya da Webex üzerinden)

Üyelerin EDQM toplantılarına katılımı mümkün değilse, durumu EDQM sekreteryasına bildirmeleri gerekmektedir. Eğer üyelerden biri ardışık üç toplantıya katılmayacak olursa grup başkanı ve sekreteryaya bu üyeye yazılı dokümanlar göndermeyi durdurabilir. Yine bir üye aktif olarak tüm çalışmalara katılıp, organizasyonlarda aktif rol oynadığında bu durum komisyon başkanı ve komisyon sekreterine bildirilmektedir.

Gruplardaki toplantılara katılan uzmanlar yaptıkları çalışmalarını sunup, hazırladıkları monografiler ilgili komisyonlarca uygun görüldüğü takdirde farmakopeye ekletebilirler. Normalde komisyon toplantılarına sadece üyeler katılırken, katılan üyelerin yaptığı çalışmada yer alan, ancak üye olmayan kişiler gruba dahil olabilirler. Gruba bu şekilde dahil olan üyelerin sağladığı bilginin doğru ve güvenilir olması son derece önemlidir. Yapılan çalışmalar ile elde edilen veriler sadece Avrupa Farmakopesi tarafından kullanılabilir. Üyeler dışındaki kişilerin üyelerin yerine toplantıya katılması, acil durumlarda ve komisyon veya başkanın kararı dışında mümkün olmamaktadır [1].

KAYNAKLAR

- [1] Avrupa İlaç Kalite ve Sağlık Bakım Direktörlüğü. Postmaster Dokümanları. 6 Mart 2017 tarihinde <https://www.edqm.eu/> adresinden erişildi.
- [2] Avrupa İlaç Kalite ve Sağlık Bakım Direktörlüğü. Web Sitesi 6 Mart 2017 tarihinde <https://www.edqm.eu/genel> adresinden erişildi.
- [3] Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Farmakope Birimi. Monografilerin Hazırlanması Türk Farmakopesi değişiklik teklifi formu (Form No: F04/FB/00)



Türk Farmakope Dergisi 2017, 2 (1):65-73

© Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu 2017

FARMAKOPELERDE VE STANDARTLARDA TIBBİ CİHAZLAR

Hakan ERDOĞAN

Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Analiz ve Kalite Kontrol Laboratuvarları, Tıbbi Cihaz Laboratuvarı Birimi, Söğütözü-Ankara.

elmek: hakan.erdogan@titck.gov.tr

ÖZET

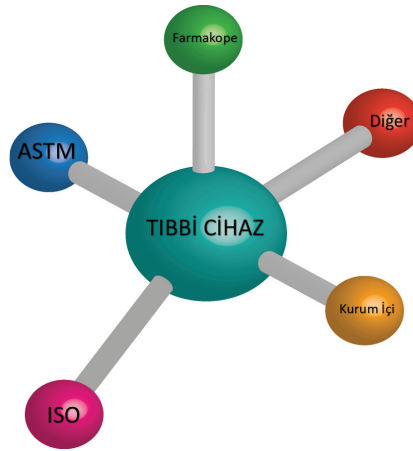
Sürekli gelişen tıbbi cihaz sektöründe ürünlerin kalitesinin ve güvenilirliğinin kontrolünde referans kaynaklar bulunmaktadır. Bu kaynaklar uluslararası kabul görmüş dokümanlar olarak ürün standardizasyonunda önemli bir yere sahiptir. Bu derlemede tıbbi cihaz alanında kullanılabilen; Uluslararası Standardizasyon Organizasyonu (ISO), Avrupa Standartlar Komitesi (CEN) Amerikan Test ve Malzeme Kurumu (ASTM), Türk Standartları Enstitüsü, Avrupa İlaç Kalite ve Sağlık Bakım Direktörlüğü (EDQM) standartlarına tıbbi cihaz analizleri açısından yaklaşımda bulunulmuştur.

Anahtar Kelimeler; Tıbbi cihaz, Avrupa Farmakopesi, ISO standartları, Avrupa standartları, ASTM standartları

GİRİŞ

Gelişen teknoloji ve kazanılan bilgi birikimleri ile tıbbi cihaz endüstrisi sürekli güncellenmekte ve yeniliklere açık bir şekilde insan sağlığı için kolaylaştırıcı ve tedavi edici ürünler ortaya çıkarmaktadır. Genel olarak tıbbi cihaz terimini “*hastalığın teşhisi, önlenmesi, izlenmesi, tedavisi veya hafifletilmesi, herhangi bir yaralanma veya sakatlığın teşhisi, izlenmesi, hafifletilmesi veya telafi edilmesi, anatominin veya fizyolojik sürecin incelenmesi, değiştirilmesi veya modifikasyonu, gebeliğin kontrolü amacıyla tek başına veya beraber kullanılan ve insan vücudu üzerinde esas kullanım amacını farmakolojik, immünolojik veya metabolik vasıtalarla gerçekleştirmeyen ancak bu vasıtalarla yardım alan her türlü alet, aparat, cihaz veya başka bir madde*” şeklinde tanımlanmaktadır [1]. Bu tanımlamadan da yola çıkıldığında tıbbi cihaz kapsamına giren çok sayıda ürün olduğu anlaşılmaktadır. Bu ürünler; 90/385/EEC “Vücuda yerleştirilebilir aktif tıbbi cihazlar yönetmeliği”, 93/42/EEC “Tıbbi Cihaz Yönetmeliği”, 98/79/EC “Vücut dışında kullanılan (in vitro) Tıbbi Tanı Cihazları Yönetmeliği” olarak 3 temel direktife paralel hazırlanmış yönetmeliklerle ayrılmıştır. Bahsi geçen yönetmelikler de ürünleri kendi içinde sınıflara ayırmaktadır. Tıbbi Cihaz Yönetmeliğine göre Sınıf 1 Steril, Sınıf 1 Ölçüm, Sınıf 1 Diğer, Sınıf 2a, Sınıf 2b ve Sınıf 3 şeklinde sınıflandırılmaktadır. Vücut dışında kullanılan (in vitro) Tıbbi Tanı Cihazları Yönetmeliği ise Liste A, Liste B ve IVD Diğer olarak 3 alt başlıkta sınıflandırmaya gitmiştir. 93/42/EEC

"Tıbbi Cihaz Yönetmeliği" içerisindeki sınıflandırma kuralları uyumlaştırılarak 7 Haziran 2011 tarihinde Resmi Gazetede yayınlanmış olan Tıbbi Cihaz Yönetmeliği Ek IX'da ayrıntıları ile açıklanmıştır [2-4]. Bu noktada tıbbi cihazların tanımından ve sınıflandırma kriterlerinden yola çıkıldığında çok sayıda ürünün tıbbi cihaz sınıfında olduğu anlaşılmaktadır. Tıbbi cihaz kategorisindeki ürünler pamuktan tutun da yüksek teknoloji teşhis/tanı sistemlerine kadar çok geniş bir yelpazede yer almaktadır. Bu sebepten çok geniş kullanım alanı bulan tıbbi cihazların kalitesini ve güvenliğini sağlamak için standartlaştırma faaliyetleri çok önem kazanmaktadır. Standardizasyon; bir ürünün veya sürecin; üreticilerin, kullanıcıların ve yönetimlerin ortak görüşlerine dayalı olarak geliştirilmesi, uygulanması ve belgelenmesidir [5,6]. Bu süreç; kültürel ve ekonomik alandan bilim alanına kadar farklı süreçlerde karşımıza çıkmaktadır. Tıbbi cihaz kapsamında kullanılan ürünler açısından standartlaştırma, insan ve toplum sağlığı açısından önem arz etmektedir. İlaç, tıbbi cihaz ve diğer türler için standartlaştırma faaliyetleri, ulusal ve uluslararası kabul görmüş standart yöntemlerle yapılmaktadır (Şekil 1).

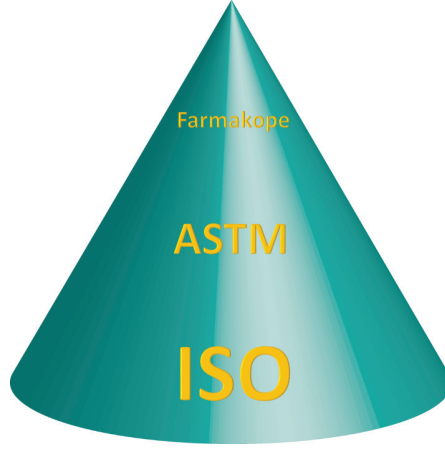


Şekil 1. Tıbbi cihaz kapsamındaki ürünlerin testlerine yönelik olarak kullanılan standartlar ve belgeler

Farmakosotik alanda standartlaştırma faaliyetleri ve kontroller farmakopeler çerçevesinde gerçekleştirilmektedir. Bunların dışında bazı tıbbi cihaz sınıfındaki ürünler de farmakopelerde özelleştirilebilmektedir. Ancak genel olarak tıbbi cihazlar açısından standartlaştırma faaliyetleri ve gereklilikler Uluslararası Standardizasyon Organizasyonu (ISO) ve Avrupa Standartlar Komitesi (CEN) tarafından ele alınmıştır. Ayrıca tıbbi cihazlar için standartlaştırma ve kalite kontrolleri Amerikan Test ve Malzeme Kurumu (ASTM) standartları çerçevesinde de gerçekleştirilebilmektedir. Ülkemizde tıbbi cihazlar sınıfındaki ürünler için standartlar ve gereklilikler Türk Standartları (TS) kapsamında ele alınmaktadır. TS kapsamındaki Tıbbi cihaz standartları, Avrupa (EN) ve Uluslararası Standardizasyon Organizasyonu (ISO) standartlarının uyumlaştırılması ile gelişmekte ve artmaktadır. Sağlık alanındaki tüm alt dallarda olduğu gibi tıbbi cihazlarda da gelişen teknoloji ile birlikte sürekli yenilikçi ürünler ortaya çıkmaktadır. Bu aşamada tıbbi cihaz teknolojisinde ve ürünlerindeki gelişmelerden dolayı standartlaştırma sürecinde farklı zorluklar ortaya çıkmaktadır. Ancak ürünlerin güvenilirliği ve uygulanabilirliği açısından ürüne özel çalışma prosedürleri ve geçerli kılınmış test yöntemleri geliştirilmektedir. Bu durumda her ne kadar üreticiye özel yaklaşımlar ortaya çıkarsa da geçerli kılma faaliyetlerinin evrenselliği ve sürecin bilimsel olarak yönetilmesi bu alanda da dolaylı bir standardizasyon oluşturmada ve risk yönetimi ile güvenilirlik kontrol edilebilmektedir.

Standartlarda Tıbbi Cihazlar Ve Ürün Temelli Karşılaştırılması

Tıbbi cihaz sınıfında ürünler için gereklilikleri ve test yöntemlerini içeren dokümanlara bakıldığında ISO ve EN standartlarının bu alanda oldukça fazla dokümanla temsil edildiği görülmektedir. Bu durum uyumlaştırma süreçleri ile Türk Standartlarına da yansımaktadır. ISO ve EN standartları dışında ASTM standartları da tıbbi cihazlar açısından oldukça fazla sayıda doküman sağlamaktadır (Şekil 2) [7].



Şekil 2. Tıbbi cihaz sınıfındaki ürünlere ait standart yöntemlerin dağılımı

ASTM'de Tıbbi Cihaz ve İmplant Standartları başlığı altında aşağıda verilen alt başlıklarda test yöntemlerine veya isimlendirmelere ulaşılabilmektedir [7].

- *Artroplastisi,*
- *Doku Mühendisliği Medikal Ürünleri için değerlendirme,*
- *Doku Mühendisliği için Biyomalzeme ve Biyomoleküller,*
- *Doku Mühendisliği Medikal Ürünleri için terimler,*
- *Doku Mühendisliği Medikal Ürünleri için Hücreler ve Doku Mühendisliğinde Yapılar,*
- *Biyouyumluluk Test Yöntemleri,*
- *Kardiyovasküler Standartlar,*
- *Hücre Sinyali,*
- *Seramik Malzemeler,*
- *Malzeme Test Yöntemleri,*
- *Medikal ve Cerrahi Aletler,*
- *Metalleri Malzemeleri,*
- *Nörocerrahi Standartları,*
- *Osteosentez,*
- *Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi,*
- *Polimerik Malzemeler,*
- *Omurga Cihazları,*
- *Ürolojik Malzemeler ve Cihazlar,*

Avrupa Farmakopesi açısından durum incelendiğinde; kimyasal maddeler, antibiyotikler biyolojik kaynaklı maddeler; insanlar ve hayvanlarda kullanılmak üzere aşılarda immunolojik serum; radyofarmasötik ürünler, bitkisel ilaçlar; homeopatik preparatları, içeren oldukça fazla sayıda monograf ile karşılaşılmaktadır. Tıbbi cihaz kategorisinde sınıflandırılan ürünlerle ilgili olarak Avrupa Farmakopesi'nde cerrahi süturlar, plastik kaplar/kapaklar ve şırınga tipi ürünlere ait monograflar görülmektedir. Amerikan Farmakopesi açısından durumu ele alındığında tıbbi cihaz kapsamındaki ürünlerin monograflarının da sınırlı olduğu görülmektedir [8-11].

Avrupa Farmakopesi'nde plastik kaplar ile ilgili olarak verilen monograflar veya bölümlerde plastik kapların üretiminde kullanılan malzemeler için gereklilikleri ve test yöntemlerini veren bölüm altında medikal alanda sıklıkla kullanılan, Polipropilen (PP), Poliolenin (PO), Polivinil klorür (PVC), Polietilen (PE), Poli(etilen-vinilasetat), Polietilen teraftalat (PET), Silikon elastomerlere ve plastik katkı maddelerine yönelik testler bulunmaktadır. Plastik kapların üretiminde kullanılan malzemeler bölümü altında kan torbaları ve bileşenlerinin üretiminde kullanılan plastik malzemelere yönelik kısım ve alt başlıkları bulunmaktadır. Kapların üretiminde kullanılan plastiklerin test metodları ile ilgili kısımlar ve monograflar dışında kullanım alanlarına göre kapların testlerini özelleştiren bölümde ise yine kan torbaları ve birleşenlerine yönelik testler farklı monograflarda belirtilmektedir [8,12].

Standartlar açısından medikal alanda kullanılan plastik ürünler için bir inceleme yapıldığında ise "Sağlık alanında kullanılan plastiklerde zararlı kalıntıların tayini (TS 4169)" ve bu tayinde kullanılacak özütün hazırlanmasına yönelik "Sağlık alanında kullanılan plastikler için ekstraksiyon metodları (TS 4168)" standartlarına ulaşılabilmektedir. Damar içi enjeksiyon alanında kullanılan plastik torbaların gereklilikleri ve test yöntemleri "İntravenöz enjeksiyon için plâstik kaplar (TS EN ISO 15747)" standardında ele alınmıştır [13-15].

Bu noktada Avrupa Farmakopesi monografları ile ISO standartlarını ürün temelli kıyaslama fırsatı doğmaktadır. Tablo 1'de infüzyon için sulu çözeltilerin konulacağı kaplar ile intravenöz enjeksiyonlar için plastik kaplar (TS EN ISO 15747) bölümleri karşılaştırılmıştır.

Tablo 1. Plastik kaplar ile ilgili standart ve farmakope bölümlerinin test parametresi temelli karşılaştırılması

Gereklilikler	TS EN ISO 15747 ^a	Avrupa Farmakopesi Bölüm 3.2.2.1 ^b
Fiziksel	Sıcaklık, basınç ve sızıntıya karşı direnç	
	Düşmeye karşı direnç	
	Su buharı geçirgenliği	
	Partikül kontaminasyonu	-
	Kapak	
	Serum seti girişi	
	Enjeksiyon yeri ve serum seti giriş yerinin sızdırmazlığı	
Kimyasal	Ağır metaller	Çözelti görünüşü
	Ekstrakte edilebilen metaller	Asitlik veya alkalilik
	Asitlik veya alkalilik	İndirgen maddeler
	Yükseltgenbilir maddeler	UV absorpsiyonu
	UV absorpsiyonu	Saydamlık
	Buharlaştırma kalıntısı	
	Amonyum miktarı	
Biyolojik	Mikroorganizmalar için sızdırmazlık	-
	Göç/Tolerans	

^a[15] ^b[10]

Tabloda görüleceği üzere ISO standardı ve Avrupa Farmakopesi monografisi arasında kimyasal analizler açısından benzer parametreler görülmektedir. Ancak fiziksel gereklilikler ve parametreler açısından ISO standardı ayrıntılı bilgi vermektedir.

ISO standartları ile Avrupa Farmakopesi arasında karşılaştırma yapılacak tıbbi cihaz sınıfında bulunan diğer bir ürün ise şırıngalardır. Hali hazırda şırıngalar ve alt türlerine yönelik çok sayıda standart ISO bünyesinde mevcuttur. Avrupa Farmakopesi açısından şırıngalara bakıldığında ise steril tek kullanımlık plastik şırıngaların gerekliliklerine yönelik bir monograf bulunmaktadır. Yukarıdaki gibi benzer şekilde Farmakope ve ISO standardı ürüne özel olarak parametre bazında karşılaştırıldığında aşağıdaki tabloda sunulan durum ortaya çıkmaktadır (Tablo 2).

Tablo 2. Şırıngalar ile ilgili ISO standardı ve Avrupa Farmakopesi'nin ilgili bölümlerinin test parametresi temelli karşılaştırılması

Gereklilikler	TS EN ISO 7886-1 ^a	Avrupa Farmakopesi Bölüm 3.2.8. ^b
Fiziksel	Temizlik	
	Derecelendirilmiş kapasite toleransı	
	Derecelendirilmiş skala	
	<ul style="list-style-type: none"> • Skala • Skalanın numaralandırılması • Anma kapasitesi çizgisine göre skalanın toplam uzunluğu • Skalanın pozisyonu 	
	Gövde	
	<ul style="list-style-type: none"> • Boyutlar • Parmak tutamakları 	Çözelti görünüşü
	Piston/Piston gövdesi takımı	Saydamlık
	<ul style="list-style-type: none"> • Tasarım • Pistonun hazneye uyumu 	
	Ayar Çizgisi	
	Meme	
<ul style="list-style-type: none"> • Konik bağlantı • Hazne sonundaki memenin pozisyonu • Meme lümeni 		
Performans		
	<ul style="list-style-type: none"> • Ölü boşluk • Pistondan geçen hava ve sıvı sızıntısı olmaması 	
Kimyasal	Asitlik veya alkalilik için sınırlar	Asitlik, alkalilik
	Ekstrakte edilebilir metaller için sınırlar	Absorbans
	Kaydırıcı	Etilen oksit
Biyolojik		Silikon yağı
		İndirgen maddeler
	Sterilite	Sterilite
	Toksisite	Pirojen

^a[16] ^b[8]

Şırıngaların analizlerine yönelik olarak incelenen standart ve farmakope monografında fiziksel, kimyasal ve biyolojik gerekliliklere karşılık gelen test parametrelerinin olduğu görülmektedir. Yine standartta ürünle ilgili olarak fiziksel test parametrelerinin fazlalığı dikkat çekmektedir. Boyutlar, sızdırmazlık ve performans açısından değerlendirme fırsatı sağlayan fiziksel test yöntemleri, farmakopede verilen monografda bulunmamaktadır.

Ayrıca Avrupa Farmakopesi monografaları ve TS standartları kapsamında ortak bulunan ürün gruplarından birisi de süturlardır. Avrupa Farmakopesi monografalarında süturlar kullanılan

malzeme, emilebilir, emilemeyen, örgülü, tek iplik (monofilament) olmalarına ve veterinerlik alanında kullanılmalarına göre alt başlıklara ayrılmış durumdadır. TS standartlarında da iplikte kullanılan malzeme, emilebilirlik açısından farklı standartlar verilmektedir. Ancak TS standartları açısından bakıldığında monograflarda türler altında ayrıntıları ve spesifikasyonları verilen; çap ölçümü, düğüm kopma mukavemeti ve atravmatik süturlar için ipliğin iğneden ayrılma kuvveti tayini gibi testler ayrı standart dokümanlar olarak tanzim edilmiştir.

Avrupa Farmakopesi monograflarında ve TS standartlarında verilen cerrahi iplikler ile ilgili dokümanlarda sunulan test yöntemleri ve gereklilikler üzerinden bu iki standardın karşılaştırılması amacıyla aşağıda verilen tablo sunulmuştur (Tablo 3).

Tablo 3. Süturlar ile ilgili TS standartları ve Avrupa Farmakopesi monograflarının test parametresi temelli karşılaştırılması

Gereklilikler	TS Standartları ^a	Avrupa Farmakopesi Monografları ^b
Fiziksel	Görünüş;	Malzeme tanımlama
	Uzunluk	Uzunluk
	Çap	Çap
	Cerrahi ipliğin kopma mukavemeti	En az kopma kuvveti
	Cerrahi ipliğin iğneden ayrılma mukavemeti	İğneden ipin ayrılma kuvveti
Kimyasal	Boyanın sabitliği	Ekstrakte edilebilen renk
	Cerrahi iğne TS 4020 (Korozyon)	Kalıntı testleri
Biyolojik	Sterilite	Sterilite

^a[17-24] ^b[23-24]

Tablodan anlaşılacağı üzere cerrahi süturlar ile ilgili olarak Avrupa Farmakopesi ve Türk standartları arasında parametre bazında çok büyük farklılıklar bulunmamaktadır. Ancak TS standartlarında cerrahi süturların iğne kısmına yönelik olarak korozyon testleri TS 4020 standardı gerekliliklerine göre yapılmaktadır [27].

SONUÇ

Sonuç olarak, tıbbi cihaz kapsamındaki ürünlerin analizlerine yönelik olarak ISO, EN, TS, Farmakope, ASTM yöntemleri gibi standart dokümanlar bulunmaktadır. Ancak sürekli gelişen bir sektörde yeni ürünlere ya da özellikleri geliştirilen ürünlere yönelik standart yöntemler her zaman bulunmamaktadır. Bu aşamada üreticiler tarafından ürünlerinin özelliklerine yönelik firma içi valide yöntemler geliştirilmekte ve olası riskler bu geçerli kılınmış yöntemler kullanılarak azaltılmaktadır. Genellikle standartlar üzerinden yürütülen tıbbi cihaz analizlerine yönelik farmakopelerde sınırlı sayıda bölüm bulunmaktadır.

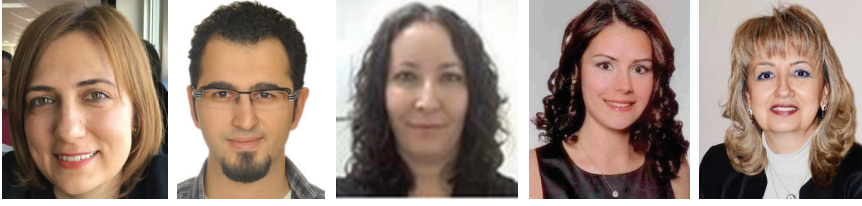
TEŞEKKÜR

H.E. yararlı yorum ve katkılarından dolayı Tıbbi Cihaz Laboratuvarı Birimi çalışanlarına şükranlarını sunar.

KAYNAKLAR

- [1] <http://www.titck.gov.tr/> Tıbbi Cihaz/Tıbbi Cihaz Hakkında 2 Erişim tarihi: 04.02.2017.
- [2] Tıbbi Cihaz Yönetmeliği, Sayı 27957, Resmi Gazete, 07 Haziran 2011.
- [3] Vücuda Yerleştirilebilir Aktif Tıbbi Cihazlar Yönetmeliği, , Sayı 27957, Resmi Gazete, 07 Haziran 2011.
- [4] Vücut Dışında Kullanılan (In Vitro) Tıbbi Tanı Cihazları Yönetmeliği, Sayı 26398, Resmi Gazete, 09 Ocak 2007.
- [5] Jakobs K. Ed., 2006, Advanced Topics in Information Technology Standarts and Standartization, Research Idea Group Publishing, Hershey, PA, pp.183–205.
- [6] Saltzman J., Chatterjee S., Raman M., 2008, A framework for ICT standarts creation: the case of ITU-T standart H.350., Info.Syst., 33, 285–299.
- [7] www.astm.org/Standarts/medical-device-and-implant-standarts.html Erişim tarihi: 24.02.2017.
- [8] Avrupa Farmakopesi çevrimiçi 9.0 sürümü, Bölüm 3.2.8 Steril tek kullanımlık plastik şırıngalar 01/2008:30208.
- [9] Avrupa Farmakopesi çevrimiçi 9.0 sürümü Bölüm 3.2. Kaplar 01/2008:30200.
- [10] Avrupa Farmakopesi çevrimiçi 9.0 sürümü, Avrupa Farmakopesi 9.0 sürümü 3.2.2.1. İnfüzyon sulu çözeltileri için kaplar 01/2008:90003.
- [11] Amerikan Farmakopesi, 38-NF 33.
- [12] Avrupa Farmakopesi çevrimiçi 9.0 sürümü, Bölüm 3.1. Kapların üretiminde kullanılan malzemeler 01/2013:30100.
- [13] TS 4169, Sağlık alanında kullanılan plastiklerde zararlı kalıntıların tayini, Türk Standardı, TSE, Şubat 1984.
- [14] TS 4168, Sağlık alanında kullanılan plastikler için ekstraksiyon metotları, Türk Standardı, TSE, Şubat 1984.
- [15] TS EN ISO 15747, İntravenöz enjeksiyon için plâstik kaplar, Türk Standardı, TSE Mart 2012.
- [16] TS EN ISO 7886-1, Şırıngalar-Hipodermik-Bir kullanımlık steril bölüm 1: Şırıngalar-Elle kullanım için Türk Standardı, TSE, Mart 1998.
- [17] TS 5459, Cerrahi iplikler – düğüm kopma mukavemeti tayini, Türk Standardı, TSE, Aralık 2016 Şubat 1988.
- [18] TS 5460, Cerrahi iplikler çap tayini, Türk Standardı, TSE, Aralık 1988.
- [19] TS 5461, Cerrahi iplikler-atravmatik ipliğin iğneden ayrılma kuvveti tayini, Türk Standardı, TSE, Şubat 1988.

- [20] TS 7342, Cerrahi iplikler - Steril Sentetik Emilebilir, Türk Standardı, TSE, Nisan 2013.
- [21] TS 5502, Cerrahi Keten İplik, Türk Standardı, TSE, Şubat 1988.
- [22] TS 5503, Cerrahi Poliester İplik, Türk Standardı, TSE, Şubat 1988.
- [23] TS 5504, Cerrahi Poliamid İplik, Türk Standardı, TSE, Şubat 1988.
- [24] TS 5505, Cerrahi İpek İplik, Türk Standardı, TSE, Şubat 1988.
- [25] Avrupa Farmakopesi çevrimiçi 9.0 sürümü Steril sentetik emilebilir tek iplik suturelar 01/2008:0666.
- [26] Avrupa Farmakopesi çevrimiçi 9.0 sürümü Steril, sentetik emilebilir örgülü suturelar 01/2008:0667.
- [27] TS 4020, Cerrahi iğneler, Türk Standardı, TSE, Mayıs 2016.



Türk Farmakope Dergisi 2017, 2 (1):74-92

© Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu 2017

ANALİTİK YÖNTEM GEÇERLİLİĞİ

Burcu ENGİN¹, Mehmet GÜMÜŞTAŞ^{2,3}, Mine OKTAR¹, Sevinç KURBANOĞLU², Sibel A. ÖZKAN^{2*}

¹Zentiva Sağlık Ürünleri San. ve Tic. A.Ş., Ar-Ge Birimi, Kırklareli

²Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Analitik Kimya Anabilim Dalı, Ankara

³Hitit Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, Çorum

*elme: ozkan@pharmacy.ankara.edu.tr

ÖZET

İlaç endüstrisi ülkemizde ve dünyada çok önemli bir yer teşkil etmektedir. Günümüz dünyasında sağlıklı bir yaşam sürdürülmesi ve sağlıklı bir toplumun yaratılmasındaki en büyük etkenlerden birisi olan bu endüstri çok yüksek araştırma-geliştirme potansiyeline sahiptir. Daha kaliteli bir yaşam isteği, kişiye özel biyoteknolojik ilaçlar gibi özellikli ilaçların artması ve ölüm oranı yüksek olan hastalıklarla mücadelede yeni ilaçların keşfi, ilaç endüstrisinin diğer endüstrilerden farklılaşmasına neden olmaktadır. Bu noktada, ilaçların geliştirilmesi ve kalite kontrollerinin takibi büyük önem arz etmektedir. Analitik yöntem geçerliliği bir ilaç etken maddesinin ve son ürün olan dozaj şeklinin her aşamada seçici, kesin, doğru, dayanıklı, saf ve gerek kimyasal gerek fiziksel özelliklerinin tehlikeye atılmadığından emin olmak amacıyla ürünün kalite ve niteliklerine çeşitli testler ile değer biçilmesidir. Analizi yapan kişi ve kullandığı ekipman, kimyasallar, ortam koşulları analizi etkileyen en önemli faktörlerdendir. Analizi etkileyen faktörlerden sonuçlara etki edecek her bir etkenin incelenip tanımlanması ve sürecin tamamı üzerindeki olumlu veya olumsuz etkilerinin belirlenmesi gerekir. Analitik yöntemlerde yöntem geçerliliği işlemlerinin yapılmasının amacı, uluslararası ölçekte bilimsel bütünlük ve uygunluğun sağlanması, gereken amaç için yeterli güvenilirlikte, tekrarlanabilir sonuçların alınmasıdır. Bu sonuçların alınması için geliştirilen yöntemler, seçicilik, doğruluk, teşhis sınırı, tayin alt sınırı, kesinlik, doğruluk, sağlamlık vb. parametrelerini içerir. Kullanılan tekniklerin, belirtilen parametreler içerisinde ölçülebilir olması gerektiği gibi, yeni bir imalat formülü veya yeni bir çalışma yöntemi kullanıldığı zaman, bunun uygunluğunun gösterilmesi zorunludur.

Anahtar Kelimeler: Analitik yöntem, İlaç analizleri, Kalite kontrol, Parametreler, Yöntem geçerliliği

GİRİŞ

Yöntem geçerliliği bir cihazın, yöntemin ve ürünün, tanımlanmış parametreler veya gerekliliklerini saptamak, geliştirilen bir analitik yöntemin kullanımının uygun olup olmadığını ifade etmek amacıyla elde edilecek sonuçlar ve gereklilikler için oluşturulan işlemler topluluğudur. İlaç üretimi ve kalite kontrolü aşamalarında gerçekleştirilen işlemler, uygulanan tüm işlemlerin kontrol ve analizlerinin doğru, güvenilir ve yeterli bir düzeyde seçilebilir ve uygulanabilir olması, analitik yöntemlerin geçerliliklerinin saptanması ve yorumlanması yapılan işlerin doğruluğu ve güvenilirliği açısından oldukça önem taşımaktadır [1-11].

Yöntem geçerliliği parametrelerini saptamak için yapılan testlerde kullanılan reaktifler, çözücüler, şahit standart maddeler, ilaç etken maddeleri saf veya bilinen saflık derecesinde ve saflık analizleri doğru olarak yapılmış, yeterince kararlı, bileşiminin analizi ve saflık oranı tam olarak saptanmış olmalıdır [1-14].

Kontrol ve analizlerde kullanılan tüm analiz teknikleri, örnek seçimi ve uygulamaları, doğru, tekrarlanabilir ve belirlenen parametreler içerisinde ölçülebilir olmalıdır. Etkin ve güvenilir bir kalite kontrol sistemi için, yöntemlerin geçerlilik testlerinin gerçekleştirilmesi çok önemlidir. Geçerlilik testlerinin sonuçları analitik parametreler cinsinden ifade edilir. Bu parametreler hem *in vitro* hem de *in vivo* çalışmalarda kullanılan yöntemler için geçerlidir. Sadece kabul edilebilirlik sınırları değişiklik gösterir [1-14].

Yöntem geçerliliği geliştirilen bir analiz yönteminin o andaki ve daha sonraki kullanımlarına ait geçerliliklerini gösterir.

Yöntem geçerliliği parametreleri aşağıda gösterildiği şekildedir:

- Seçicilik
- Kararlılık
- Doğrusallık ve aralık
- Teşhis sınırı
- Tayin alt sınırı
- Kesinlik
- Doğruluk
- Sağlamlık

Geliştirilen bir analitik yöntemin uygunluğunu belirleyen parametreler Uluslararası Uyum Konseyi (International Council for Harmonization, ICH) ve çeşitli farmakopelerde tanımlanmıştır. ICH, Amerikan Farmakopesi (USP) ve Avrupa Farmakopesi (EP) tarafından tanımlanan ve sağlanması gerektiği belirtilen parametreler Tablo 1'de gösterilmiştir [15-18].

Tablo 1. ICH, EP, USP ve ISO tarafından gerekliliği belirtilen yöntem geçerlilik parametreleri

Yöntem geçerliliği parametreleri	ICH' ye göre	USP' ye göre	EP' ye göre	ISO 17025' e göre
Seçicilik	+	+	+	+
Doğrusallık	+	+	Sadece kantitatif çalışmalarda	Sadece kantitatif çalışmalarda
Aralık	+	+	Sadece kantitatif çalışmalarda	Sadece kantitatif çalışmalarda
Teşhis Sınırı	+	Sadece sınır testlerinde	Sadece sınır testlerinde	Kalitatif çalışmalar ve Sınır testlerinde
Tayin Alt Sınırı	+	Sadece kantitatif çalışmalarda	Sınır testlerinde	Sınır testlerinde
Kesinlik				
Tekrarlanabilirlik				
Gün içi tekrar edilebilirlik	+	+	Sadece kantitatif çalışmalarda	Sadece kantitatif çalışmalarda
Günler arası tekrar edilebilirlik	+	-		
Doğruluk	+	+	Sadece kantitatif çalışmalarda	Sadece kantitatif çalışmalarda
Sağlamlık	Tavsiye edilir	+	-	+
Kararlılık	+	Tavsiye edilir	+	-

Yöntem geçerlilik testlerinin aşağıdaki durumlarda tekrar edilmesine ihtiyaç duyulmaktadır:

- Tekrar yöntem geçerlilik (revalidation) yapıldığı zaman
- Etken madde sentezinde değişiklikler olduğu zaman (safsızlık profillerinde değişiklik saptandığı zaman safsızlık yöntem geçerlilik)
- Farklı üreticilerden etken madde temin edildiği zaman (safsızlık profillerinde değişiklik saptandığı zaman safsızlık yöntem geçerlilik)
- Bitmiş ürün bileşiminde değişiklikler varsa
- Analitik yöntemde değişiklikler varsa yöntem geçerliliğinin tekrarlanması gereklidir.

Seçicilik

Tanım:

Bir yöntemin seçiciliği, analizi yapılacak numunede var olan ve analizi yapılacak maddeyle girişim yapabilecek diğer yardımcı (safsızlıklar, bozunma ürünleri) veya etken maddeler yanında analiz edilmek istenilen maddenin ölçülebilme kabiliyetidir. Seçiciliğin olmadığı veya yeterli olmadığı bir

analiz yönteminin diğer yöntem geçerlilik parametreleri de anlamsız olacaktır. Özellikle kararlılık çalışmalarında yapılması zorunlu olan bir parametredir. Seçicilik yeterli düzeyde değilse, yöntemin doğruluğu, kesinliği ve doğrusallığı hakkında da bir şüphe doğar. Seçicilik, teşhis testleri ve safsızlıkların tayini sırasında yapılmalıdır [14-18].

Tayin:

Eğer safsızlıklar ve/veya bozunma ürünleri mevcutsa aşağıda belirtilen yöntemler izlenebilir (14-18):

İlgili bileşiklerde seçicilik; hammaddeye ya da ürüne belirli miktarlarda safsızlık ilavesi yapılarak her bir safsızlığın yerleri ve birbirlerinden ayırımının mevcut olup olmaması belirlenir. Ayrıca ürünü oluşturan yardımcı maddelerin ve çözücülerin de analizi gerçekleştirilen analitle aynı zamanda çakışan bir sinyal vermemesi gerekmektedir.

Miktar tayininde seçicilik; Ürüne ve hammaddeye belirli miktarlarda safsızlık ilavesi yapılır ve ürünü oluşturan yardımcı maddelerin ve çözücünün, analizi yapılan ilaç etken maddesine etki miktarı saptanır.

Ayırma yöntemlerinde kütle spektrometresi ya da elektrokimyasal dedektörler gibi incelenecek bileşiğe özgü cevap verme yeteneğine sahip olan duyarlı dedektörler seçilebilir. Bu dedektörler belli maddelere duyarlıdır ve başka maddelerin girişim yapma ihtimalini yok ederler. Seçicilik parametresinde veriler sunulurken elde edilen deney çıktılarında pik saflıkları, ilgili yazılımlar kullanılarak gösterilebilir [19-26].

Eğer safsızlıklar ve bozunma ürünleri elimizde mevcut değilse, bozundurma çalışmaları başlığı altında açıkça belirtilen analizler gerçekleştirilerek yöntemin seçiciliği gösterilebilir [14-18].

Bozundurma (Stres Testi) Çalışmaları

Tanım:

Bozundurma çalışmaları, olası bozunma ürünlerini ve ayırma yöntemlerinde elde edilen kromatogramlarda birbirleriyle, etken madde ve/veya plasebo, bozunma ürünleri gibi maddelerle olan girişimlerini tespit etmek amacıyla uygulanır. Bu çalışmadan elde edilen veriler, dayanıklılık-belirleyici yöntemlerin geliştirilip yöntem geçerliliğinin yapılmasına yardımcı olur ve ilaç etken maddelerinin veya bitmiş ürünün kararlılık (dayanıklılık) çalışmaları esnasındaki verilere ışık tutar [27, 28].

Dayanıklılık-belirleyici yöntemler, etken maddenin, bozunma ürünleri, üretimden gelen safsızlıklar, yardımcı maddeler veya diğer potansiyel safsızlıkların girişimi olmaksızın doğru şekilde ölçümünü sağlama kapasitesi olan yöntemlerdir [27, 28].

Bozundurma çalışmaları, katı fazda etken madde veya bitmiş ürünü, ısı, ısı ve nem ve ışığa maruz bırakarak gerçekleştirilir. Çözelti fazında ise, etken madde veya bitmiş ürün farklı pH değerlerindeki tampon çözeltilere maruz bırakılır. Bozundurma çalışmasının sonucunda gözlenen etken madde içeriğindeki kayıp ile bozunma ürünlerinin artışını tespit edebilme kapasitesi olan yöntemler dayanıklılık-belirleyici yöntemler olarak adlandırılır.

Bozundurma çalışmaları esnasında etken maddedeki kaybın ve buna bağlı olarak oluşan bozunma ürünleri yüzdesinin yaklaşık olarak %10-30 aralığında olması tercih edilir. Çalışmalar, etken maddeye veya bitmiş ürünün yapısına göre farklılık gösterebilir.

Bozunma ürünleri tespit çalışmalarında belirlenen, etken madde/bitmiş ürün ve plaseboya ait oluşabilecek bozunma ürünlerinin saptanmasında kullanılan koşullar, kılavuzlardan (ICH Q1A ve ICH Q1B) ve diğer literatür bilgilerinden yararlanılarak aşağıda gösterildiği şekilde sıralanmıştır [15, 22-27].

Tayin:

Hidrolitik Koşullar:

Hidroliz, geniş pH aralığında gerçekleştirilebilen en yaygın bozundurma koşullarından biridir. Etken maddenin veya bitmiş ürünün hidrolitik bozundurması, 0.1 M HCl, 0.1 M NaOH, pH 7.0 fosfat tamponu ve su ile muamele edilmesiyle gerçekleştirilir. En az 2, ortalama 6 ya da 8 ve en fazla 24 saat uygulanabilir. Bu koşullar altında, herhangi bir bozunma gözlenmezse; çalışma, farklı derişimdeki (1 M gibi) ve kuvvetteki asit/alkali çözeltileri kullanılarak ve/veya daha uzun sürelerde tutularak tekrar gerçekleştirilebilir. Eğer uygun seviyede bozunma ürünleri elde edilmişse çalışma durdurulabilir [22-27].

Oksidatif Koşullar:

Oksidasyon, pek çok etken madde ve bitmiş ürünün depolama koşullarında ortamda bulunan elementel oksijen ile girdiği bir reaksiyon türüdür. Bu yüzden önemli bir bozundurma koşuludur. Oksidatif koşulların uygulanması için yaygın olarak %3 ve %30 derişim aralığında H₂O₂ kullanılır. 40 °C'yi geçmeyecek şekilde sıcaklık uygulanabilir. Etken madde veya bitmiş ürün, belirli bir süre boyunca belirli derişimde H₂O₂'e maruz bırakılarak bekletilir. Bu koşullar altında, herhangi bir bozunma gözlenmezse; çalışma, farklı derişimlerdeki H₂O₂ kullanılarak ve/veya daha uzun sürelerde tutularak tekrar gerçekleştirilebilir. Eğer uygun seviyede bozunma ürünleri elde edilmişse çalışma durdurulabilir [22-27].

Isıl Koşullar:

Etken madde veya bitmiş ürünler, yüksek sıcaklıkta bozunmaya yatkındırlar. Dolayısıyla, ısıl koşullarda bozundurma, bozunma ürünlerinin elde edilmesi açısından önemlidir. Isıl koşullarda bozundurma çalışmaları genellikle 40 °C ile 80 °C aralığında ısısı sabitlenmiş su banyosunda veya katı haldeki maddeler için etüv içerisinde gerçekleştirilir. Çok yüksek sıcaklıklar, çok belirleyici bir bozunma durumu oluşturmaz [22-27].

Fotolitik (Işığa bağlı) Koşullar:

Etken madde veya bitmiş ürünlerin farklı dalga boylarında ışığa maruz bırakılması, bozunma ürünlerinin oluşmasını sağlar. Bozunma ürünlerinin oluşması, ışığa olan hassasiyete ve molekülün absorpladığı ışık miktarına bağlıdır. Fotolitik bozundurma, etken madde veya bitmiş ürüne hem katı hem de çözeltili formunda UV, floresan ve görünür bölge ışımaya ayrı ayrı veya birleşimine maruz bırakılarak uygulanabilir. En yaygın olarak kullanılan ışık dalga boyu 254-800 nm aralığıdır. UV ışığı için minimum 200 watt.saat/m² olacak şekilde ve görünür ışık için ise minimum 1.2 milyon lux saat olacak şekilde fotokararlılık kabini uygulanabilir. Fotokararlılık kabini yerine UV kabini kullanılacaksa, numuneler uzun ve kısa dalga boylarında belirli zaman aralıklarında (1, 3, 6, 12, 24 saat vb) tutulmalıdır [22-27].

Nem Koşulları:

Nem koşulları, etken madde ve bitmiş ürün bozdurmasında çok önemlidir. Numunelerin, %75 ve üzerinde nemli ortamda 7 gün tutulması önerilir. Çalışmaların süresi ve uygulama koşullarının gücü, gerekli bozunma ürünlerinin sağlanmasına bağlı olarak belirlenir.

Birden fazla etken madde içeren ürünler için yapılan bozdurma çalışmalarında, etken maddeler ayrı ayrı ele alınarak çalışılmalı ve değerlendirilmelidir. Bozdurma çalışmaları sonucunda elde edilen verilerin, normal koşullarda analiz edilen numune sonuçları ile karşılaştırılması önerilir. Bitmiş ürüne uygulanan bozdurma çalışmalarında, aynı koşulların plasebo numunelere de uygulanması önerilir. Bozundurulmamış numune, plasebo ve bozundurulmuş numune hazırlanılarak, çalışmaların mümkünse foto diyot dizi dedektörlü yüksek başarımlı/performans sıvı kromatografi (YBSK) cihazında yapılması önerilir [22-29].

YBSK'dan elde edilen kromatogramlar üzerinden, oluşan bozunma ürünlerinin yüzdeleri hesaplanır. Dayanıklı moleküller için istenilen bozunma yüzdesine ulaşmak mümkün olmayabilir. Bu durumda, yapılan çalışmalara dayanarak bozdurma çalışması durdurulur ve yapılan testlerin sonuçları değerlendirilerek elde edilen sonuçlar yorumlarıyla birlikte raporlanır. Etken madde sinyalinin, bozunma ürünlerinden ve plasebo sinyalinden uygun şekilde ayrıldığı gösterilmelidir. Kromatogramda elde edilen sinyaller üzerinden pik saflığı değerlendirmesi de yapılmalıdır. Saflık açısının, saflık eşliğinden az olması beklenir. Tüm bozundurulmuş numunelerin kütle denkliği, bozundurulmamış numuneler ile birlikte Eş.1'e göre hesaplanmalıdır [22-29].

$$\text{Kütle Denkliği} = \frac{\left(\frac{\% \text{bozundurulmuş numune miktarı}}{\% \text{Safsızlıklar}} \right)}{\% \text{bozundurulmuş numune miktarı}} \times 100 \quad (1)$$

Kararlılık**Tanım:**

Belirli bir ortam içindeki bir analitin, amaçlanan saklama ısısında, dondurma veya çözme dönemlerinin etkisinde, oda ısısında veya diğer çevresel faktörlerin etkisindeki dayanıklılığıdır. Stok çözeltilerin ve numunenin kararlılığının da belirlenmesi gerekir. Bir çözücü içindeki analitin kararlılığı, saklama koşulları, maddenin kimyasal özellikleri ve bulunduğu ortama bağlıdır [27-31].

Kararlılık deneylerindeki koşullar, gerçek numune hazırlama ve analizi sırasında karşılaştırılması muhtemel durumları yansıtmalıdır. İstenilen saklama süresinin tamamlanmasından sonra, kararlılık, cihaz cevabının taze hazırlanmış çözeltilerin cevabı ile karşılaştırılması ile belirlenebilir [27-31].

Tayin:

Kısa Dönem kararlılık: 2 ile 24 saat arasında oda sıcaklığındaki analite ait kararlılığı ifade eder [15-18, 27].

Uzun Dönem Kararlılık: Uzun dönem kararlılık değerlendirmesinde depolama zamanı, son örneğin analiz tarihi ile ilk örneğin toplanma tarihi arasındaki zamanı aşmalıdır [15-18, 27].

Stok Çözeltinin Kararlılığı: Stok çözelti ve iç standart olarak kullanılacak maddenin kararlılığı en az 6 saatlik oda sıcaklığında değerlendirilmelidir. Stok çözeltiler, uygun zaman aralıklarında dondurulur ya

da buzdolabında tutulursa, kararlılık belgelenmelidir [15-18, 27].

Hazırlama Sonrası Kararlılık: Cihaza ait otomatik örnekleyici içindeki bekleme zamanını içeren işlenmiş örneklerin kararlılığını ifade eder [15-18, 27].

Çözeltilerin dayanıklılığı:

$$x = \frac{C_s \times 100}{C_o} \quad (2)$$

Eş.2 kullanılarak hesaplanır. Bu eşitlikte, (x): % gerçek değer; C_o : 0. dakikada ilgili analitin içeriği; C_s : ilgili numunenin alındığı andaki ilgili analitin içeriğini ifade etmektedir [15-18, 27].

Hammadde için kabul ölçütleri Tablo 2' de, ürün için kabul ölçütleri Tablo 3' te sunulmuştur:

Tablo 2. Hammadde kabul ölçütleri

Analitik test	Sınır değerler (% gerçek değer)
Miktar tayini	98.5 - 101.0 (her değer)
Kantitatif safsızlık testi	1.0 ≤ derişim (C) için 95.0 – 105.0 (her değer)
	0.1 ≤ C < %1.0 için 90.0 – 110.0 (her değer)
	İhmal sınırı (DL) ≤ C < 0.1 için 85.0 – 115.0 (her değer)

Tablo 3. Ürün için kabul ölçütleri

Analitik test	Sınır değerler (% gerçek değer)
Miktar tayini	
<i>Etken madde</i>	98.0 – 102.0 (her değer)
<i>Koruyucular/antioksidanlar</i>	95.0 – 105.0 (her değer)
İçerik tekdüzeliği	98.0 – 102.0 (her değer)
Çözünme hızı	97.0 – 103.0 (her değer)
Kantitatif safsızlık testi – standart çözeltileri	1.0 ≤ C için 90.0 – 110.0 (her değer)
	0.1 ≤ C < 1.0 için 85.0 – 115.0 (her değer)
	DL ≤ C < 0.1 için 80.0 – 120.0 (her değer)
Kantitatif safsızlık testi – numune çözeltileri	1.0 ≤ C için 90.0 – 110.0 (her değer)
	0.1 ≤ C < 1.0 için 85.0 – 115.0 (her değer)
	DL ≤ C < 0.1 için 80.0 – 120.0 (her değer)

Teşhis Sınırı (TS)

Tanım:

Analizi yapılan örneğin, belirtilen deneysel koşullar altında yerinin belirlendiği, fakat miktarının kesin olarak tayin edilemediği, tayin sınırları içerisinde girmeyen en alt derişimidir. Teşhis sınırı genellikle analit derişimi cinsinden ifade edilir (mg.mL⁻¹, ppm, yüzde, vb.) [22-25, 32-36].

Tayin:

Aletli analiz içermeyen yöntemler için genellikle miktarı bilinen numunelerin azalan derişimlerdeki ölçümlerinin cevap alınmayana dek yapılması ile bulunur. Aletli analiz içeren yöntemlerde ise belirtilen yöneme ek olarak aşağıda belirtilen yöntemler de kullanılabilir. Her zaman gerçek teşhis sınırı bulunması da zorunlu değildir. Örneğin, safsızlık çalışmalarında bir maddenin safsızlığı %0.1 seviyesinde ise, geliştirilen yöntem ile o seviyenin teşhis edilmesi yeterli olacaktır [22-25, 32-36].

Görsel değerlendirilmeye dayalı yöntem: Bu ölçüm şeklinde, analizi yapılan maddenin bilinen seyreltik derişimlerinden elde edilen sinyalden maddenin gözlenebildiği en düşük derişim TS olarak belirlenir [22-25, 32-36].

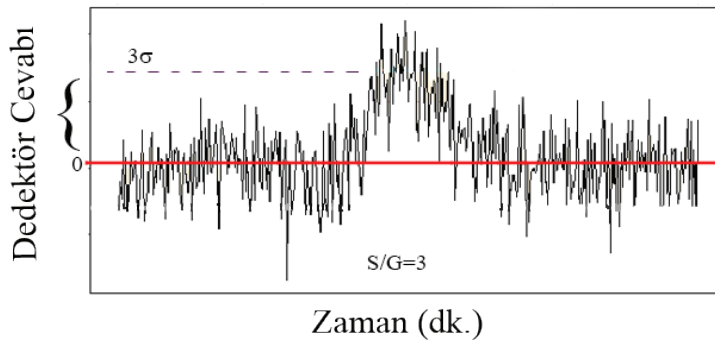
Sinyal/Gürültü oranına dayalı yöntem: Yapılan deneylerden elde edilen düşük derişimlere ait verilerin sinyal/gürültü oranları (Şekil 1) kullanılır. Bu yaklaşımda analizi yapılan etken maddenin düşük derişimlerindeki cevaplarından yararlanılarak sinyalin gürültüye oranının 2:1 veya 3:1 olduğu derişim TS olarak kabul edilir [22-25, 32-36].

Eşitliğe dayalı yöntem: Kalibrasyon eşitliğine ait eğim değeri ve TS'na yakın veya kör çözeltiden elde edilen cevabın veya kesişim değerinin veya kalibrasyon eğrisinde yer alan en düşük derişimdeki analitin cevabına ait en az 5 ölçüm sonucundan elde edilen standart sapma kullanılarak aşağıdaki formül yardımıyla hesaplanır [22-25, 32-36].

$$TS = \frac{3.3 \times \sigma}{m} \quad (3)$$

Eş. 3'te, σ : standart sapma; m : kalibrasyon eğrisinin eğimidir.

Teşhis sınırı hesaplamasında kullanılan yöntem ve numune derişimleri çalışmada belirtilmelidir.



Şekil 1. Teşhis sınırı için sinyal/gürültü (S/G) oranları

Tayin Alt Sınırı (TAS)

Tanım:

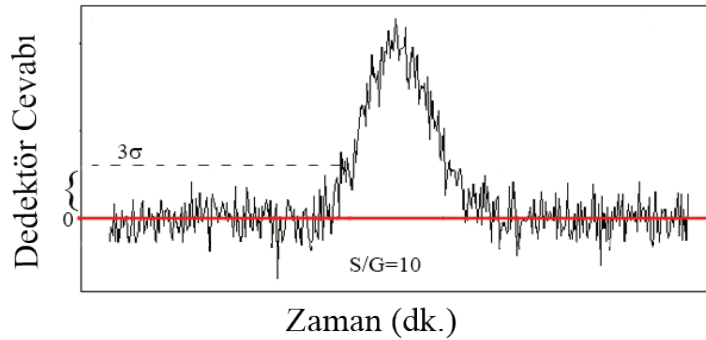
Analizi yapılan maddenin belirtilen deney koşulları altında, kabul edilebilir düzeyde kesin ve doğru olarak miktarının tayin edilebileceği, doğrusallık aralığı dışında veya aralığın en alt sınırı olan derişim düzeyidir. TAS genellikle analit derişimi cinsinden ifade edilir (mg.mL⁻¹, ppm, yüzde, vb.) [22-25, 32-36].

Tayin:

Aletli analiz içermeyen yöntemler için genellikle miktarı bilinen numunelerin azalan derişimlerdeki ölçümlerinin, en küçük ölçülebilir cevap alınana kadar yapılması sonucunda saptanır. Aletli analizlerde de bu yöntem kullanılabileceği gibi TS' da belirtilmiş olan yöntemler de kullanılmaktadır [22-25, 32-36].

Görsel değerlendirilmeye dayalı yöntem: Bu yöntemde, analizi yapılacak maddenin bilinen miktarlarda seyreltik derişimlerinden elde edilen sinyaller sonucu yeterli doğruluk ve kesinlikte maddenin tayininin yapılabildiği derişim TAS olarak tanımlanır [22-25, 32-36].

Sinyal/Gürültü oranına dayalı yöntem: Bu yaklaşımda analizi yapılan şahidin düşük derişimlerdeki cevaplarından yararlanılarak (Şekil 2) sinyalin gürültüye oranının 10:1 olduğu derişim TAS olarak kabul edilir [22-25, 32-36].



Şekil 2. Tayin alt sınırı için sinyal/gürültü (S/G) oranı

Eşitliğe dayalı yöntem: Kalibrasyon eşitliğine ait eğim değeri ve TS'na yakın veya kalibrasyon eğrisinde yer alan en düşük derişimdeki analitin cevabına ait en az 5 ölçüm sonucundan elde edilen standart sapma kullanılarak aşağıdaki formül yardımıyla hesaplanır [22-25, 32-36].

$$TAS = \frac{\Phi \times \sigma}{m} \quad (4)$$

Eş.4'te, σ : cevabın standart sapması; m : kalibrasyon eğrisinin eğimi.

Cevabın standart sapması TS'da kullanılan yöntemlerle bulunur ve her iki eşitlikte de σ ve m değerleri aynıdır. Değişken sadece sabit çarpan sayıdır. TAS'ın bulunmasında kullanılan yöntem ve numune derişimleri çalışmada belirtilmelidir [22-25, 32-36].

Doğrusallık ve Aralık

Tanım:

Doğrusallık: Derişime karşı, analit cevabının geliştirilen yöntemde doğru orantılı olarak değişmesi ve çizilen grafikte cevabın düz bir çizgi üzerinde yer almasıdır [22-25, 32-36].

Korelasyon (r) ve /veya tayin (tanımlayıcılık) (R^2) katsayısı doğrusallığı veren parametrelerdir. Tablo 4' te etken madde, Tablo 5' te ürün için korelasyon katsayısına ait kabul ölçütleri gösterilmektedir [32-39].

Tablo 4. Etken madde için korelasyon katsayısı kabul ölçütleri

Analitik test	Sınır değerler
Miktar tayini	$r \geq 0.999$
Kantitatif safsızlık testi	$r \geq 0.99$

Tablo 5. Ürün için korelasyon katsayısı kabul ölçütleri

Analitik test	Sınır değerler
Miktar tayini:	$r \geq 0.999$
Etken madde	$r \geq 0.995$
Koruyucular/ antioksidanlar	$r \geq 0.999$
İçerik tekdüzeliği	$r \geq 0.999$
Çözünme hızı	$r \geq 0.999$
Kantitatif safsızlık testi	$r \geq 0.99$

Düzeltilme faktörü: Genellikle, doğrusallığa ait eğim değeri ile belirlenir. Şahit maddenin cevabına karşılık belirlenen analit cevabının sayısal değeridir. Düzeltilme faktörü, cevap faktörünün tersidir. Düzeltilme faktörü, geri kazanımın (doğruluk) hesaplanmasında kullanılır. 0.80 ile 1.20 değer aralığında olduğunda safsızlık analizleri için kullanılmaz [22-25, 32-36].

Aralık:

Yeterli doğruluk, kesinlik ve doğrusallığa sahip yöntemin geçerli olduğu alt ve üst sınırlar arasında yer alan derişim aralığının ifadesidir. Derişim aralığı genellikle seçilen yöntemin şekline göre değişiklik gösterir. TS ve TAS ile aynı birim cinsinden ifade edilir. Çalışma aralığı yöntemin doğrusallığı bulunduğundan sonra belirlenir. Genellikle analit derişimi cinsinden ifade edilir (mg.mL^{-1} , ppm, yüzde, vb.) [22-25, 32-36].

Tayin:

Doğrusallık ve aralık tayininde, değişik derişimlerdeki analitlerin sinyallerinden elde edilen cevap değerlerine karşı derişim miktarları analiz edilir. En çok kullanılan yöntem en küçük kareler yöntemi ile yapılan analizdir. Doğrusallık, analit cevap değerleri ne kadar çizilen doğru üzerinde yer alıyorsa ve "r" (korelasyon katsayısı) ve/veya "R²" (tayin katsayısı) değerleri 1.00'e ne kadar yakınsa (0.999), sağlanmış demektir. Doğrusallığı saptamak için stok çözeltiden en az 5 farklı derişimde (hedef seviyenin %50'si ve %150'si aralığında olacak şekilde) çözelti hazırlanır ve analizler gerçekleştirilir. Bu 5 değerle yapılan doğrusallığın saptanmasında, aynı işlemlerin en az 3 defa tekrarlanması gereklidir. Doğrusallığın tam yöntem geçerliliği için ayrıca doğru denkleminde ait eğim (m) ve kesişim (n) değerlerinin de % bağıl standart sapma (BSS) değerleri veya standart hataları da hesaplanmalı ve rapora eklenmelidir [22-25, 32-36].

Doğrusallık ve aralık için genellikle hedef miktarın % 50, 75, 100, 125 ve 150'si olacak şekilde aralık düzenlenmeli ve çözeltiler hazırlanmalıdır. Bununla birlikte aşağıdaki özel durumlar için özel aralık değerleri arasında çalışılmalıdır:

Bitmiş ürün analizi: Hedef derişimin %80 - %120'si aralığında

Safsızlık analizi: Kabul edilen kriterin %50 - %120'si aralığında

İçerik tekdüzeliği analizi: Hedef derişimin en az %70 - %130' u arasında (dozaj şeklinin doğasına göre aralıklar genişletilip daraltılabilir).

Kesinlik**Tanım:**

Kesinlik, analitik yöntemin gerçek çalışma koşullarındaki tekrarlanabilirliğinin, yani sonuçlarının birbirine yakınlığının bir ölçüsüdür. Analitik yöntemin kesinliği, % bağıl standart sapma (BSS) veya % varyasyon katsayısı (VK) olarak ifade edilirler. Kesinlik, tekrar elde edilebilirliğin, tekrar üretilebilirliğin de ölçüsüdür. ICH' ye göre tekrar üretilebilirlik olarak tanımlanan bu parametrenin USP' ye göre karşılığı sağlamlık (ruggedness) olarak ifade edilmektedir. Bu parametre tekrarlanabilirlik, orta kesinlik ve tekrar elde edilebilirlik olmak üzere üç aşamada yapılır [22-25, 35-37]:

Tekrarlanabilirlik, kısa zaman aralığı içerisindeki aynı uygulama koşulları altındaki kesinliği ifade eder.

Orta Kesinlik, farklı günlerde, farklı analizciler veya farklı cihazlar kullanılarak, laboratuvar içi deneysel farklılıkları belirten bir kesinlik seviyesidir.

Tekrar elde edilebilirlik, yöntem standardizasyonunda kullanılan, farklı laboratuvarların uygulamaları sonucu elde edilen ve deneysel farklılıkları belirten bir kesinlik seviyesidir.

Tayin:

Analitik yöntemin kesinliği, istatistiksel olarak % BSS veya % VK hesaplamada yeterli sayıda ölçüm yapılarak (en az 9 ölçüm) elde edilir. Kesinlik aşamalarından *tekrarlanabilirlik* için, analizi yapılacak maddenin çalışma ortamındaki çözeltisi hazırlanır ve peş peşe en az 9 ölçüm alınır. Tablo 6' da etken madde için, Tablo 7' de ürün için tekrarlanabilirlik kabul ölçütleri gösterilmektedir [22-25, 40-42].

Tablo 6. Etken madde için tekrarlanabilirlik kabul ölçütleri

Analitik test	Sınır değerler
Miktar tayini	BSS ≤ % 1.0
Biyolojik numune	BSS ≤ % 10-15 %1.0 ≤ C ise BSS ≤ %3.0
Kantitatif safsızlık testi (etken madde ilave edilmemiş numuneler)	%0.1 ≤ C < %1.0 ise BSS ≤ %5.0 DL ≤ C < %0.1 ise BSS ≤ %7.0

Tablo 7. Ürün için tekrarlanabilirlik kabul ölçütleri

Analitik test	Sınır değerler
Miktar tayini:	
Etken madde	BSS ≤ % 2.0
Koruyucular/ antioksidanlar/vitaminler	BSS ≤ % 5.0
Biyolojik numune	BSS ≤ % 10-15
İçerik tekdüzeliği	BSS ≤ % 2.0
Çözünme hızı	BSS ≤ % 2.0 %1.0 ≤ C ise BSS ≤ %5.0
Kantitatif safsızlık testi (etken madde ilave edilmemiş numuneler)	%0.1 ≤ C < %1.0 ise BSS ≤ %7.0 DL ≤ C < %0.1 ise BSS ≤ %10.0

Orta kesinlik için, analizi yapılacak maddenin çalışma ortamındaki çözeltileri ayrı ayrı hazırlanır. Ayrı ayrı hazırlanan çözeltilerden, 3'er ölçüm farklı günlerde ve/veya farklı analizciler tarafından ve/veya farklı cihazlarla yapılır ve sonuçların %BSS' si hesaplanır. Ürün için gerçekleştirilen çözünme hızı deneylerinde, iki çözünme hızı analizinden elde edilen sonuçlar kullanılır [22-25, 35-37].

Tablo 8' de etken madde için, Tablo 9' da ürün için orta kesinlik kabul ölçütleri gösterilmektedir [15-18, 40-42].

Tablo 8. Etken madde için orta kesinlik kabul ölçütleri

Analitik test	Sınır değerler
Miktar tayini	BSS ≤ % 2.0
Biyolojik numune	BSS ≤ % 10-15 %1.0 ≤ C ise BSS ≤ % 10.0
Kantitatif safsızlık testi (etken madde ilave edilmemiş numuneler)	%0.5 ≤ C < %1.0 ise BSS ≤ % 15.0 %0.1 ≤ C < %0.5 ise BSS ≤ % 20.0 %0.05 ≤ C < %0.1 ise BSS ≤ % 30.0

Tablo 9. Ürün için orta kesinlik kabul ölçütleri

Analitik test	Sınır değerler
Miktar tayini:	
Etken madde	BSS ≤ % 3.0
Koruyucular/ antioksidanlar/vitaminler	BSS ≤ % 5.0
Biyolojik numune	BSS ≤ % 10-15
Çözünme hızı (2 analizci arası)	BSS ≤ % 10.0
Çözünme hızı (bir çözünme hızı kabında)	BSS ≤ % 2.0
İçerik tekdüzeliği	BSS ≤ % 3.0 %1.0 ≤C ise BSS ≤ % 10.0
Kantitatif safsızlık testi	%0.5≤C<%1.0 ise BSS ≤ % 15.0
(etken madde ilave edilmemiş numuneler)	%0.1 ≤C<%0.5 ise BSS ≤ % 20.0 %0.05 ≤C<%0.1 ise BSS ≤ % 30.0

Tekrar elde edilebilirlik için, analizi yapılacak maddenin çalışma ortamındaki çözeltisi ayrı ayrı laboratuvarlarda, farklı zamanlarda ve farklı analizciler tarafından hazırlanır. Hazırlanan çözeltilerin her birinden en az 3'er ölçüm alınır ve sonuçların %BSS' si hesaplanır [22-25, 35-37].

Doğruluk

Tanım:

Analizler sonucu elde edilen değerlerin doğru veya gerçek değere yakınlığının bir ölçüsüdür. Doğruluk, herhangi bir sistematik hatayı veya geliştirilen yöntemle elde edilen değerlerin doğru değerden sapmaları hakkında fikir verir. Doğruluk parametresi, geri kazanım olarak tanımlanır. Geri kazanım, bulunan değer ve gerçek değerlerin % cinsinden oranı olarak tanımlanır [22-25, 35-37].

Tayin:

Doğruluk çalışmaları ile ilgili geniş bilgi aşağıda detaylı olarak verilmektedir. Ancak genel olarak doğruluğu belirlemek için, uygun bir sertifikalı referans madde (Birimin doğru gerçekleştirilmesi için kullanılan ve izlenebilirliği sağlayan bir prosedür ile sertifikalandırılmış bir veya daha fazla özelliğinin değerleri ve bu değerlerin belirsizlikleri ile güvenilirlik seviyelerinin yer aldığı bir sertifika ile birlikte verilen madde veya malzeme) ile karşılaştırma, kör matrise eklenen bileşiklere ait geri kazanım çalışmaları, analiz edilen bileşiğin standardının ilavesi, başka bir doğrulanmış ve yayınlanmış çalışmanın (farmakopelerde yayınlanmış çalışmalar) referans yöntem olarak kullanılması ile elde edilen sonuçların istatistiksel olarak karşılaştırılması gibi yöntemler uygulanır.

Hammadde uygulaması:

Miktar tayini testi için, farklı derişim seviyelerinde (çalışma derişiminin %80, %100 ve %120'si), her seviye için 3 tane olmak üzere, şahit madde ya da ilaç etken maddeden en az 9 numune hazırlanır ve analiz edilir [22-25, 35-37].

Safsızlık testi için, farklı derişim seviyelerinde şahit madde ya da ilaç etken maddeden (çalışma derişiminin %100'ü) ve farklı derişim seviyelerinde safsızlıklardan (safsızlıkların özgüllük limitinin DL, %100 ve %120 seviyelerinde), her seviye için 3 tane olmak üzere, en az 9 numune hazırlanır ve analiz edilir [22-25, 35-37].

Bitmiş ürün uygulaması:

Miktar tayini testi için, belirlenecek olan analitin farklı miktarlarıyla (çalışma derişiminin %80, %100 ve %120'si), her seviye için 3 tane olmak üzere, plasebo içeren (çalışma derişiminin %100'ünde) en az 9 numune hazırlanır ve analiz edilir. Gerekirse, diğer derişim seviyeleri de eklenebilir [22-25, 35-37].

İçerik tekdüzeliği testi için, etken madde(ler)nin farklı miktarlarıyla çalışma derişiminin %60 ve %140 seviyesinde 3'er, %100 seviyesinde 6 tane olmak üzere, plasebo içeren (çalışma derişiminin %100'ünde) en az 12 numune hazırlanır ve analiz edilir [15-18, 22-25, 40-42].

Anında salınımlı ürünlerde çözünme hızı testi için, etken madde(ler)nin farklı miktarlarıyla (çalışma derişiminin %60, %90 ve %120'si), her seviye için 3 tane olmak üzere, plasebo içeren (çalışma derişiminin %100'ünde) en az 9 -numune hazırlanır ve analiz edilir. Gerekirse, diğer derişim seviyeleri de eklenebilir [15-18, 22-25, 40-42].

Kontrollü salınımlı ürünlerde çözünme hızı testi için, etken madde(ler)nin farklı miktarlarıyla (özgül aralığı üzerinden \pm %20), her seviye için 3 tane olmak üzere, plasebo içeren (çalışma derişiminin %100'ünde) en az 9 numune hazırlanır ve analiz edilir. Gerekirse, diğer derişim seviyeleri de eklenebilir [15-18, 22-25, 40-42].

Safsızlık testi için, eğer safsızlıklar biliniyorsa, safsızlıkların farklı miktarlarıyla (özgül safsızlık limitinin DL seviyesi, %100 ve %120'si), her seviye için 3 tane olmak üzere, plasebo ve etken madde(ler) içeren (her ikisi de çalışma derişiminin %100'ünde) en az 9 numune hazırlanır ve analiz edilir [15-18, 22-25, 40-42].

Eğer safsızlıklar bilinmiyorsa, etken madde(ler)nin farklı miktarlarıyla (özgüllük limitinin DL seviyesi, %100 ve %120'si), her seviye için 3 tane olmak üzere, plasebo içeren (çalışma derişiminin %100'ü) en az 9 numune hazırlanır ve analiz edilir. Gerekirse, diğer derişim seviyeleri de her yöntem geçerlilik testinde doğrusallık parametresine eklenebilir. Etken madde ve ürün kabul ölçütleri Tablo 10 ve 11'de gösterilmektedir [15-18, 22-25, 40-42].

Tablo 10. Etken madde için kabul ölçütleri

Analitik test	Sınır değerler
Miktar tayini	Geri Kazanım %99.0 - 101.0 (her değer) ve BSS \leq %1.0
Kantitatif safsızlık testi	Geri Kazanım %95.0 – 105.0 (her değer) ve BSS \leq %3.0 (%1.0 \leq C için)
	Geri Kazanım %90.0 – 110.0 (her değer) ve BSS \leq %5.0 (%0.1 \leq C < %1.0 için)
	Geri Kazanım %85.0 – 115.0 (her değer) ve BSS \leq %7.0 (DL \leq C < %0.1 için)

Tablo 11. Ürün için kabul ölçütleri

Analitık test	Sınır değerler
Miktar tayini	
<i>Etken madde</i>	Geri Kazanım % 98.0 - 102.0 (her değer) ve BSS \leq %2.0
<i>Koruyucular/antioksidanlar</i>	Geri Kazanım %95.0 - 105.0 (her değer) ve BSS \leq %5.0
<i>İçerik Tekdüzeliği</i>	Geri Kazanım %98.0 - 102.0 (her değer) ve BSS \leq %2.0
<i>Çözünme Hızı</i>	Geri Kazanım %95.0 - 105.0 (her değer) ve BSS \leq %3.0
	Geri Kazanım %90.0 – 110.0 (her değer) ve BSS \leq %5.0 (%1.0 \leq C için)
<i>Kantitatif safsızlık testi</i>	Geri Kazanım %85.0–115.0 (her değer) ve BSS \leq %7.0 (%0.1 \leq C < %1.0 için)
	Geri Kazanım %80.0 – 120.0 (her değer) ve DL \leq C < %0.1 için BSS \leq %10.0

Sağlamlık

Tanım:

Yöntem henüz geliştirme aşamasındayken değerlendirilmesi gereken bir parametredir. Geliştirilen bir yöntemin analiz parametrelerindeki ufak değişimlerden etkilenmeden kalabilmesinin ölçüsünü gösterir [43-46].

Tayin:

Bu parametreyi saptayabilmek için geliştirilen analiz yönteminde kullanılan kolon (farklı seri numaralarında aynı özelliklere sahip iki kolon veya birbirine benzer iki kolon kıyaslanmalı) hareketli faz kompozisyonu, çözücü karışımındaki organik çözücünün yüzdesi (\pm %2 ile 5 arası), tampon çözeltinin derişimi (\pm %10), pH' si (0,2-0,5), kolon sıcaklığı (\pm %10), akış hızı (\pm %10) faktörlerin etkisi incelenir. Kademeli olarak değişen sistemlerde çözücü bileşiminin değişimi yöntemi değiştireceği için, hareketli faz bileşiminin değiştirilmesine gerek yoktur [19-21, 43-46].

Yöntemin sağlamlığını saptayabilmek için, sadece bir etken değiştirilir, diğerleri sabit tutularak alınan cevap etlisi incelenir. Bütün parametreler aynı anda değiştirilmez. Sağlamlık, yöntemin rutin kullanımdaki güvenilirliğinin bir ölçütüdür [19-21, 43-46].

Sistem Uygunluk Testleri (SUT)

Tanım:

SUT parametreleri, her analiz için en az kabul edilebilirlik parametrelerini içerir. Geliştirilen bir yöntemin SUT' a göre uygun olması için belirtilen parametrelerden en az ikisini sağlaması gerekir. Ayırım gücü, kesinlik, pik kuyruklama faktörü, bağlı alıkonma vb faktörler SUT arasında yer almaktadır. Kromatografi piklerinin doğruluğu ve ideal oluşu tanımlanmış olan ve SUT parametreleri asimetri

faktörü ve kuyruklanma faktörü ile saptanır. Kolonun tabaka sayısı (N) da pikin şekli üzerinde önemli rol oynayan parametrelerdendir. Ayırım gücü olarak adlandırılan (Rs) parametre de iki sinyalin birbirlerinden ayrılması dolayısıyla kolonun gücü ile ilgili bilgi verir [16, 40-42].

Yöntem geçerliliği için gerekli veriler

Farmakope ile ilgili deneysel gerekliliklerin değerlendirilmesi son derece titizlikle gerçekleştirilmesi gereken analitik tayinleri içermektedir [15-18, 40-42].

Bu çalışmalardan en fazla kullanılanlar:

Kategori I: Bitmiş ürün içerisindeki ilaç etken maddesi (koruyucular dahil) veya yardımcı maddelerle bir arada bulunan ilaç etken maddesi gibi ana bileşenlerin miktar tayinleri için analitik işlemler.

Kategori II: Yardımcı maddelerle bir arada bulunan ilaç etken maddesindeki safsızlıklar veya bitmiş dozaj formundaki bozunma ürünlerinin tayinini için analitik işlemler. Bu işlemler miktar tayini ve sınır testlerini içerir.

Kategori III: Performans özelliklerinin (ör. çözünme hızı ve ilaç salınımı vb. gibi) tayini için tasarlanmış analitik işlemler.

Kategori IV: Tanıma testleri

Her bir kategori için farklı analitik bilgilere ihtiyaç vardır. Bunlar Tablo 12’de gösterilmiştir. Kullanılacak kategoriler deneysel ihtiyaca göre belirlenir.

Tablo 12. Yöntem geçerliliği için gerekli olan veri elemanları.

Yöntem Geçerliliği Testi Parametreleri	Kategori I	Kategori II		Kategori III	Kategori IV
		Miktar Tayini	Sınır Testleri		
Doğruluk	+	+	*	*	-
Keskinlik	+	+	-	+	-
Seçicilik	+	+	+	*	+
Teşhis Sınırı	-	-	+	*	-
Tayin Alt Sınırı	-	+	-	*	-
Doğrusallık	+	+	-	*	-
Aralık	+	+	*	*	-

*Gerçekleştirilecek analize göre belki gerekli olabilir.

SONUÇ

Analitik yöntemlerin geçerliliklerinin sağlanması konusu son yıllarda giderek artan bir önem kazanmıştır. Yukarıdaki bölümlerde bahsedilen ve kaynak olarak aşağıda bulunan çeşitli uluslararası kurum ve kuruluşların belirledikleri kurallar takip edilerek analizler için uygulanacak yaklaşımlar dikkate alınmalıdır. Analitik bir yöntemin planlama aşamasından elde edilen verilerin değerlendirilmesine

kadar geçen basamaklarda yöntemin valide edilmesi gerekmektedir. Buna bağlı olarak elde edilecek doğru, detaylı ve düzgün raporlanmış veriler ilerleyen dönemlerdeki rutin analizler sırasında büyük kolaylık sağlayacaktır.

Ayrıca kabul edilen genel işlemler (suyun titrimetrik tayinleri ve bakteriyel endotoksinler vb. yöntemleri içeren) yeni bir ürün veya etken madde kullanılacağı zaman, bazı parametreler (ör. Doğruluk) bakımından kullanımının uygunluğuna göre doğrulanmalıdır. Fiziksel özellik yöntemlerini valide ederken, aynı performans ölçütlerinin kullanılacak bütün analitik işlemlerde de gerekli olduğu göz önünde bulundurulmalıdır ve her bir analizin kullanım alanına göre performans değerleri ayrı ayrı değerlendirilmelidir. Pek çok tekniğin değişik amaçlar için kullanıldığı düşünülürse, kullanılacak yöntem ve analiz edilecek materyalin kategorisine doğru bir şekilde karar vermek büyük önem arz etmektedir.

Analitik bir işlem yöntem geçerliliği sadece laboratuvar çalışmaları ile belirlendiği gibi, bununla birlikte başarılı bir belgelendirme, bu tarz çalışmaların uyumluluğunun gösterilmesi açısından temel gerekliliktir. Son olarak sağlık alanındaki ilaç üretim çalışmalarında araştırma geliştirme ve kalite kontrol bölümlerinde, üniversitelerin analiz ve araştırma birimlerinde yapılacak olan tüm analiz işlemleri sırasında uluslararası anlamda etkin ve güvenilirlikleri kanıtlanmış olan yöntem geçerliliği testlerin eksiksiz ve düzenli bir şekilde yapılması zorunludur.

KAYNAKLAR

- [1] Hibbert DB. Method validation of modern analytical techniques. *Accredit. Qual. Assur.*, 1999; 4(8): 352-356.
- [2] Krull IS, Swartz M. Analytical method development and validation for the academic researcher. *Anal Lett.*, 1999; 32(6): 1067-1080.
- [3] Riley CM, Rosanske TW.. *Development and validation of analytical methods. Vol 3. Elsevier, 1996*
- [4] Swartz ME, Krull IS. *Analytical Method Development and Validation, Marcel Dekker, New York. 1997.*
- [5] Werner F, Vera D, Gerhild D. *Quality Assurance in Analytical Chemistry, Applications in Environmental, Food and Materials Analysis, Biotechnology and Medical Engineering, Wiley-VCH, Weinheim, 2006.*
- [6] Chan CC, Lee YC, Lam H, Zhang XM. (Eds.) *Analytical method validation and instrument performance verification. John Wiley & Sons, 2004.*
- [7] Winslow PA, Meyer RF. Defining a master plan for the validation of analytical methods. *J. Valid. Tech.*, 1997; 3: 361-368.
- [8] De Bievre P, Günzler H. (Eds), *Validation in chemical measurement, Springer-Verlag Pub., Heidelberg, 2005.*
- [9] Taylor JK. *Validation of analytical methods. Anal. Chem.*, 1983; 55(6): 600A-608A.
- [10] Konieczka P. The role of and the place of method validation in the quality assurance and quality control (QA/QC) system. *Crit. Rev. Anal. Chem.*, 2007; 37(3): 173-190.

- [11] Lazar TC, Chan H, Lam YC, Lee XM. Zhang (eds): Analytical method validation and instrument performance verification. *Anal. Bioanal. Chem.*, 2006; 384(1): 22-23.
- [12] Christian GD. (ed) *Analytical Chemistry*, 6th edn. Wiley, New Jersey. 2004.
- [13] Westgard JO, Quam E, Barry P, Ehrmeyer SL. *Basic Method Validation: Training in Analytical Quality Management for Healthcare Labor.* Madison, WI: Westgard Quality Corp, 1999; 136-139.
- [14] Thompson M, Wood R. *Harmonized guidelines for internal quality control in analytical chemistry laboratories (Technical Report).* *Pure Appl. Chem.*, 1995; 67(4): 649-666.
- [15] ICH (International Council on Harmonisation). *Q2 (R1) Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology*, 2005.
- [16] USP 39 [NF 34]. *U.S. Pharmacopoeia-National Formulary.* United States Pharmacopeial Convention. Rockville, 2016.
- [17] *The United States Pharmacopoeia*, 22nd revision, Mack Printing, Easton PA, 1990.
- [18] *Ph. Eur. Council of Europe, European Pharmacopoeia.* 9th ed. Strasbourg, 2016.
- [19] Miller JM. *Chromatography – Concepts and Contrasts*, 2nd ed., John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, 2009.
- [20] Adamovics JA. (ed) *Chromatographic Analysis of Pharmaceuticals*, 2nd Ed. Marcel Dekker, New York, 1997.
- [21] Ahuja S, Scypinski S. (eds) *Handbook of Modern Pharmaceutical Analysis*, vol 3. Academic Press, London. 2001.
- [22] Gumustas M, Kurbanoglu S, Uslu B, Ozkan SA, *UPLC versus HPLC on drug analysis: advantageous, applications and their validation parameters*, *Chromatographia*, 2013; 76(21-22): 1365-1427.
- [23] Gumustas M, Ozkan SA., *The role of and the place of method validation in drug analysis using electroanalytical techniques.* *The Open Analytical Chemistry Journal*, 2011; 5: 1-21.
- [24] Ozkan SA, *Electroanalytical Methods in Pharmaceutical Analysis and Their Validation.* HNB Pub., USA, ISBN: 978-09664286-7-4, 2012.
- [25] Ozkan SA, Kauffmann JM, Zuman P, *Electroanalysis in Biomedical and Pharmaceutical Sciences (main title), (Voltammetry, Amperometry, Biosensors, Applications)* ISBN 978-3-662-47137-1, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2015.
- [26] Watson DG. *Pharmaceutical Analysis*, 2nd Ed. Elsevier, New York, 2005.
- [27] ICH, *harmonised tripartite guideline, stability testing of new drug substances and products Q1A (R2)*, International Conference on Harmonisation, 2003.
- [28] Bliesner DM, *Validating chromatographic methods: a practical guide.* John Wiley & Sons., 2006.
- [29] Taylor RB, Shivji AS. *A critical appraisal of drug stability testing methods.* *Pharm. Res.*, 1987; 4(3):177-180.
- [30] Ruberg SJ, Stegeman JW, *Pooling data for stability studies: testing the equality of batch*

degradation slopes. *Biometrics.*, 1991; 1059-1069.

- [31] Bakshi M, Singh S. Development of validated stability-indicating assay methods—critical review. *J. Pharmaceut. Biomed.*, 2002; 28(6): 1011-1040.
- [32] Van Looco J, Elskens M, Croux C, Beernaert, H. Linearity of calibration curves: use and misuse of the correlation coefficient. *Accreditation and Quality Assurance*, 2002; 7(7): 281-285.
- [33] Świtaj-Zawadka A, Konieczka P, Przyk E, Namieśnik J. Calibration in metrological approach. *Anal. Let.*, 2005; 38(3): 353-376.
- [34] Barwick VJ, Ellison, S.L.R. (eds) *The evaluation of measurements uncertainty from method validation studies*, De Bievre P, Günzler H (eds). *Validation in Chemical Measurement*, Heidelberg, Springer- Verlag Pub, 2005: 84.
- [35] Rozet E, Marini RD, Ziemons E, Boulanger B, Hubert P. Advances in validation, risk and uncertainty assessment of bioanalytical methods. *J. Pharmaceut. Biomed.*, 2011; 55(4): 848-858.
- [36] Taverniers I, De Loose M, Van Bockstaele E, Trends in quality in the analytical laboratory. II. Analytical method validation and quality assurance. *TrAC Trend. Anal. Chem.*, 2004; 23(8): 535-552.
- [37] Thompson M, Variation of precision with concentration in an analytical system. *Analyst.*, 1988; 113(10): 1579-1587.
- [38] Hibbert DB. Further comments on the (miss-) use of r for testing the linearity of calibration functions. *Accredit. Qual. Assur.*, 2005; 10(6): 300-301.
- [39] Huber W. On the use of the correlation coefficient r for testing the linearity of calibration functions. *Accredit. Qual. Assur.: Journal for Quality, Comparability and Reliability in Chemical Measurement*, 2004; 9(11): 726-726.
- [40] British Pharmacopoeia Commission, *British Pharmacopoeia*. London: TSO, 2016.
- [41] FDA, *Technical Review Guide: Validation of Chromatographic Methods*, Center for Drug Evaluation and Research, Rockville, MD., 1983.
- [42] FDA, *Analytical Procedures and Method Validation: Chemistry, Manufacturing and Controls*, Federal Notices, 2000; 5: 776.
- [43] Hibbert DB. *Quality Assurance in the Analytical Chemistry Laboratory*, Oxford University Press, Inc., New York, 2007.
- [44] Mulholland M, Ruggedness testing in analytical chemistry. *TrAC-Trend. Anal. Chem.*, 1988; 7(10): 383-389.
- [45] Ohannesian L, Streeter AJ. (Eds) *Handbook of Pharmaceutical Analysis*. Marcel Dekker, New York, 2002.
- [46] Rosing H, Man WY, Doyle E, Bult A, Beijnen JH. Bioanalytical liquid chromatographic method validation. A review of current practices and procedures. *J. Liq. Chromatogr. R. T.*, 2000; 23(3): 329-354.



Türk Farmakope Dergisi 2017, 2 (1):93-113

© Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu 2017

ELEKTROKİMYASAL YÖNTEMLER

Nurgül KARADAŞ BAKIRHAN¹, Hayati ÇELİK², Burçin BOZAL PALABIYIK¹, Bengi USLU^{1*}

¹Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Analitik Kimya Anabilim Dalı, Ankara

²Yeditepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Analitik Kimya Anabilim Dalı, İstanbul

*elmek: buslu@pharmacy.ankara.edu.tr

ÖZET

Bilimsel gelişimine hızla devam eden, araştırma çalışmaları ve çeşitli sanayi dallarında geniş kullanım alanı bulan elektrokimya günümüzde de önemini korumaktadır. Her alanda geniş kullanım alanı bulan bu bilim dalı sürekli tanımını ve uygulama alanlarını yenilemektedir. Elektrokimyada uygulama açısından en çok kullanılan yöntemlerin temelleri, eşitlikleri ve uygulama prensipleri son derece önemlidir. Bu nedenle hazırlanacak olan Türk Farmakopesi'nde, diğer farmakopelerde kullanılan elektrokimyasal yöntemlerin teorileri, çalışma prensipleri ve uygulama alanlarına ait tüm bilgiler yer alacaktır.

Anahtar Kelimeler: Farmakope, Türk Farmakopesi, Elektrokimya, Elektrokimyasal Yöntemler

GİRİŞ

Maddenin elektrik enerjisi ile etkileşmesi sonucu ortaya çıkan kimyasal dönüşümler ile fiziksel değişiklikleri ve kimyasal enerjinin elektrik enerjisine çevrilmesini inceleyen bilim dalı elektrokimya adını alır. Aşağıdaki bölümde elektrokimyasal yöntemler hakkında bilgiler bulunmaktadır.

1. POLAROGRAFI

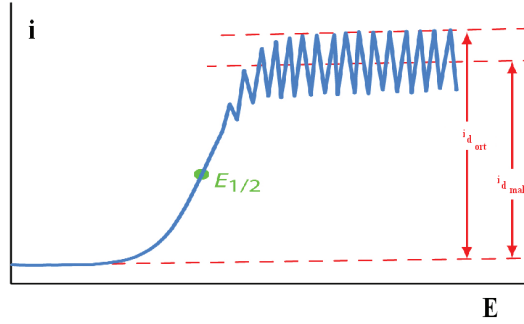
Polarografi; çalışma elektrodu olarak damlayan civa elektronun (DCE) kullanıldığı, ilk bulunan ve kullanılan voltmetri türü olarak indirgenebilen ve/veya yükseltgenebilen, elektroaktif organik ve inorganik maddeler hakkında bilgi edinilen elektrokimyasal bir yöntemdir [1-3]. Bu yöntem daha çok indirgenme reaksiyonları için ideal yöntemdir.

Potansiyel akım ilişkisi, *Nernst*, *Butler-Volmer* ve *Fick* yasalarıyla açıklanmaktadır. Akım-potansiyel arasındaki ilişkileri gösteren $i=f(V)$ eğrilerine **polarogram** denir. Çalışma elektrodu olarak kullanılan DCE akım-derişim ilişkisi *Ilkoviç* eşitliği ile verilmiştir [2]:

$$(i_d)_{ort} = 607 n D^{1/2} m^{2/3} t^{1/6} C \quad (1.1)$$

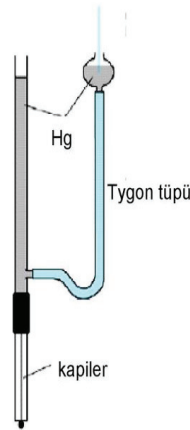
$$(i_d)_{maks} = 706 n D^{1/2} m^{2/3} t^{1/6} C \quad (1.2)$$

Bu eşitlikte $(i_d)_{ort}$ veya $(i_d)_{maks}$ difüzyon akımını (A), n transfer edilen elektron sayısını, D analitin difüzyon katsayısını (mg/s), m civanın kapilerden akış hızını (cm²/s), t civa damlasının ömrünü (s), ve C ise analitin derişimini (mol/L) göstermektedir. Kantitatif olarak polarografi deneyinde elde edilen ortalama $(i_d)_{ort}$ veya maksimum akımdan $(i_d)_{maks}$ biri kullanılarak analitin derişimi hesaplanabilir (Şekil 1.1).



Şekil 1.1. Tipik bir polarogram

Polarografinin temel çalışma prensibi voltametri kısmında açıklanmıştır. Polarografiyi voltametriden ayıran en temel özellik DCE kullanılmasıdır (Şekil 1.2).



Şekil 1.2. Damlayan civa elektrodu (DCE)

DCE içeren bir hücredeki akım değeri, civanın damlama hızının frekansına karşılık gelen periyodik osilasyonlar gösterir. Ortalama akım teorik olarak sabittir ve akım ölçümü akımın zaman ile değişiminin göreceli olarak küçük olduğu damla süresinin sonunda yapılır. Kantitatif olarak elde edilen akım analitin derişimi ile doğru orantılıdır (Eş. 1.1 ve 1.2) ve analitin çıktığı potansiyel değeri (yarı dalga potansiyeli, $E_{1/2}$) kalitatif bilgi verir.

Polarografik çalışmaların, diğer voltametrik yöntemlerde olduğu gibi, ekonomik olması, düşük

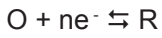
derişimlerde analizlerin yapılabilmesi, numunelerin kolayca ve çok kısa bir sürede hazırlanabilmesi, analiz süresinin kısa olması, ortamda bulunan katkı maddelerinin veya safsızlıkların analiz sonucunu etkilememesi gibi üstünlükleri vardır. Bu üstünlükler, polarografik tekniklerin ürün kalite kontrolünde ve analizlerinde yaygın olarak kullanılmasını sağlamaktadır. Ayrıca, özellikle eczacılık alanında; tablet, kapsül, süspansiyon, şurup v.b. ilaç formülasyonlarının çözünmeyen kısımlarının veya katkı maddelerinin genelde elektroaktiviteleri bulunmadığı veya analitin çıktığı potansiyelde akım için herhangi bir ayırma işlemine gerek olmadan analizleri yapılabilir.

Polarografi diğer voltametrik yöntemlerde olduğu gibi modern bir elektrokimyasal sistemin temel bileşenleri olan potansiyostat, elektrokimyasal hücre ve veri toplayıcıdan oluşmaktadır.

2. VOLTAMETRİ

Voltametri; akım-potansiyel ilişkisine dayalı bir elektroanalitik yöntemdir. Çalışma elektrodu ve karşılaştırma elektrot arasına uygulanan potansiyel ile oluşan reaksiyon sonucundaki akım ölçümüne dayanır [4-13].

Voltametrde potansiyel akım ilişkisi, *Nernst*, *Butler-Volmer* ve *Fick* yasalarıyla açıklanmaktadır.



ile tanımlanabilen tersinir bir elektrokimyasal reaksiyonda (reaksiyon çok hızlıdır ve yapılan her değişiklikle denge yeniden oluşur) uygulanan potansiyel sonucunda elektrot yüzeyinde O (yükseltgenen) ve R (indirgenen) derişimleri etkilenir.

Nernst veya *Butler-Volmer* yasalarına göre uygulanan potansiyel, elektrot yüzeyindeki redoks türlerinin derişimlerini (C_O^0 ve C_R^0) ve reaksiyon oranını (k^0) kontrol eder.

$$E = E^0 - \frac{RT}{nF} \ln \frac{C_R^0}{C_O^0} \quad (2.1)$$

Fick yasasına göre, difüzyon kontrollü reaksiyonlarda, faradayik akım, elektrot-çözelti ara yüzeyindeki madde akışına bağlıdır.

$$\frac{i}{nFA} = k^0 \{C_O^0 \exp[-\alpha\theta] - C_R^0 \exp[(1 - \alpha)\theta]\} \quad (2.2)$$

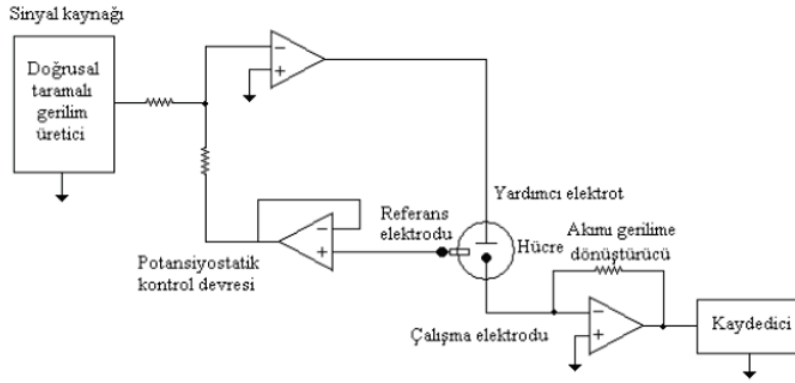
$$\theta = nF(E - E^0)/RT \quad (2.3)$$

Burada, k^0 heterojen hız sabiti, α aktarım katsayısı olarak bilinir ve A elektrodun alanıdır. Bu ilişki, analitik açıdan önemli iki parametrenin, i ve k^0 değerlerini elde etmemizi sağlar. Sonunda, akım, direkt olarak elektrot yüzeyine madde akışına bağlıdır [4-13].

Voltametrde, tam derişim polarizasyonu şartlarında bir elektrokimyasal hücrede biri polarlanabilen (çalışma elektrodu) diğeri polarlanmayan (karşılaştırma elektrodu) iki elektrot arasına pozitif ya da negatif yönde gittikçe artan bir potansiyel uygulanır ve her bir uygulanan potansiyele karşılık gelen akım ölçülür. Üç elektrotlu hücrelerde çalışma elektrodu ile karşıt elektrot, iki elektrotlu hücrelerde ise çalışma elektrodu ile karşılaştırma elektrodu arasından geçen akım ölçülmektedir. Geçen akımın değeri belirli bir potansiyel aralığında elektro aktif madde miktarı ile orantılıdır. Bu aralıkta $I = f(E)$ eğrileri çizilerek akım, potansiyel ve derişim arasındaki ilişki incelenmektedir. Bu ilişkileri gösteren akım-potansiyel eğrilerine de voltamogram denir [4-13].

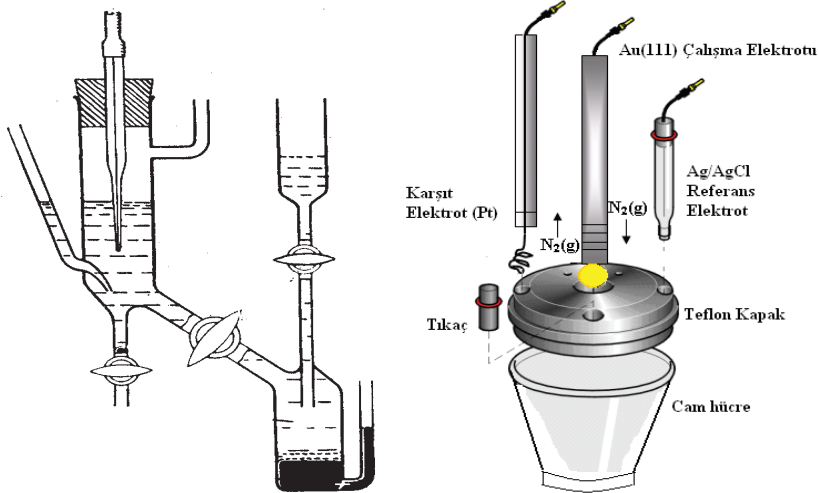
Voltametik çalışmalar, yöntemin ekonomik olması, düşük derişimlerde analizlerin yapılabilmesi, numunelerin kolayca ve çok kısa bir sürede hazırlanabilmesi, analiz süresinin kısa olması, ortamda bulunan katkı maddelerinin veya safsızlıkların analiz sonucunu etkilememesi gibi üstünlükleri nedeniyle ürün kalite kontrolünde kullanılabilir. Özellikle eczacılık alanında; tablet, kapsül, süspansiyon, şurup vb. ilaç formülasyonlarının çözünmeyen kısımlarının veya katkı maddeleri genelde elektroaktif olmamalarından dolayı herhangi bir ayırma işlemine gerek olmadan analizleri yapılabilir.

Voltametri için modern bir elektrokimyasal sistemin temel bileşenleri; potansiyostat, bilgisayar ve elektrokimyasal hücredir (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. Elektrokimyasal sistemin bileşenleri

Polarografik ve voltametik analizler cam, kuartz veya teflon kaplarda yürütülür (Şekil 2.2). Kabın yapıldığı malzeme kirlenme ve adsorpsiyon yanılıklarının en az olduğu maddelerden seçilir.



Şekil 2.2. Örnek bir polarografik hücre – Kaluosek Hücresi ve Üç elektrotlu voltametik hücrenin bileşenleri

Polarografi ve voltametride elde edilen akımın yalnız difüzyon kontrollü olabilmesi için ortama iyonik göçün tamamını üstlenmek üzere destek elektrolit eklenir. Bu amaçla ortama KCl, KNO₃ gibi bir inorganik tuz, bir mineral asidi veya baz katılabilir. Sitrik asit/sitrat veya asetik asit/asetat gibi tampon sistemleri, pH kontrolünün gerektiği durumlarda, destek elektrolit olarak kullanılabilir.

Polarografide; çalışma elektrodu olarak DCE, asılı civa damlayan elektrot (ACDE), statik civa damla elektrodun; karşılaştırma (referans) elektrodu olarak genelde sulu ortamlarda kalomel veya gümüş/gümüş klorür elektrot, karşıt elektrot olarak da platin tel elektrot kullanılır. Potansiyel farkı çalışma elektrodu ile karşılaştırma elektrodu arasında, akım ise çalışma elektrodu ile karşıt elektrot arasında ölçülür.

Voltametrde; civa, altın, platin, bizmut, grafit, camımsı karbon, pirolitik karbon, lif karbon ve modifiye elektrotlar çalışma elektrodu olarak kullanılır [4-16]. Uygulanan potansiyel ve akım ölçümü akım polarografi yöntemindeki gibidir. Voltametrde kullanılan elektrot türlerinin sınıflandırılması Şekil 2.3'te verilmektedir.



Şekil 2.3. Voltametrde yaygın olarak kullanılan çalışma elektrotları

Voltametr yöntemlerinde kullanılan çalışma elektrotları polarlanmanın olabilmesi için küçük yüzey alanına sahip olmalıdır. Küçük yüzey alanına sahip bu elektrotlara mikro elektrotlar denir. Mikro elektrotların kullanılması sonucunda örnekteki elektroaktif türlerin çok küçük bir miktarı elektrokimyasal reaksiyona girer. Böylece örneğin bileşimi hemen hemen aynı kalır. Bunun sonucunda aynı örneğin defalarca voltamogramı alınabilir.

İncelenecek bileşikler, uygun bir sıvı çözücünün içinde çözülmelidir. Kullanılan tekniğin ve elektrot malzemesinin potansiyel aralığında indirgenebilir veya yükseltgenbilir olmalıdır.

Uygun konsantrasyonları elde etmek için gereken miktarlar tekniğe göre büyük farklılıklar gösterir. DC polarografik yöntemler-genellikle 10^{-4} M ile 10^{-5} M'lık analit derişimleri gerektirirken, diferansiyel puls (DPP), veya kare-dalga (KDP) yöntemlerinde analit derişimleri 10^{-7} ile 10^{-9} M'lık seviyelerinde belirlenebilir.

Voltametrde ise dönüşümlü voltametri genellikle 10^{-3} M ile 10^{-5} M'lık analit derişimlerini gerektirirken, metal iyonlarının anodik sıyırma voltametrise, 10^{-12} M'a kadar düşük derişimlerde iyi sonuçlar verir. Örnek hacimleri mL, μ L veya μ L'den daha da az olabilmektedir.

Numune hazırlandıktan sonra, bir polarogram veya voltamogram elde etmek için gereken süre, seçili yonteme göre değişkenlik göstermek ile birlikte, bu süre birkaç saniye ile bir kaç dakika arasında değişebilmektedir.

Polarografi ve Voltametri Yöntemlerinde Doğruluk

Doğruluk; polarografide tekniğe göre %1 ile %3 arasında iken voltametrde %1 ile %10 arasında değişir.

Polarografi ve Voltametri Yöntemlerinde Duyarlılık ve Teşhis Sınırı

Analit derişimini belirleyebilme değeri, seçilecek polarografik ve voltametrik yonteme göre 10^{-5} M ile 10^{-9} M aralığında değişebilmektedir.

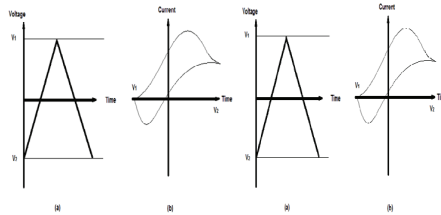
Tamamlayıcı ve İlgili Teknikler

Diğer elektroanalitik teknikler, elektrokimyasal özellikler için ek veya ön bilgi sağlayabilir. Yani, spektroskopik yöntemler ile eşzamanlı kullanımı reaksiyona giren türleri tanımlayabilir. Sıvı kromatografisi, analizden önce analitleri ayırmak için sıklıkla kullanılır.

2.1. Dönüşümlü Voltametri

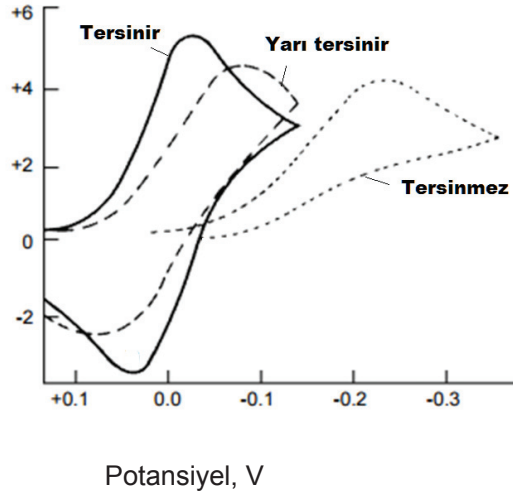
Elektrokimyasal teknikler içerisinde dönüşümlü voltametri en yaygın kullanılanıdır.

Bu tekniğin temelinde; potansiyel, doğrusal olarak doruk noktasına kadar artırılır ve aynı hızda, başlangıç noktasına kadar düşürülür. Tarama hızı çalışmalarında; potansiyel, zamanla doğrusal olarak değiştirilir. Uygulanan potansiyelin zamanla ve akım ile değişim grafikleri Şekil 2.4'te verilmiştir.



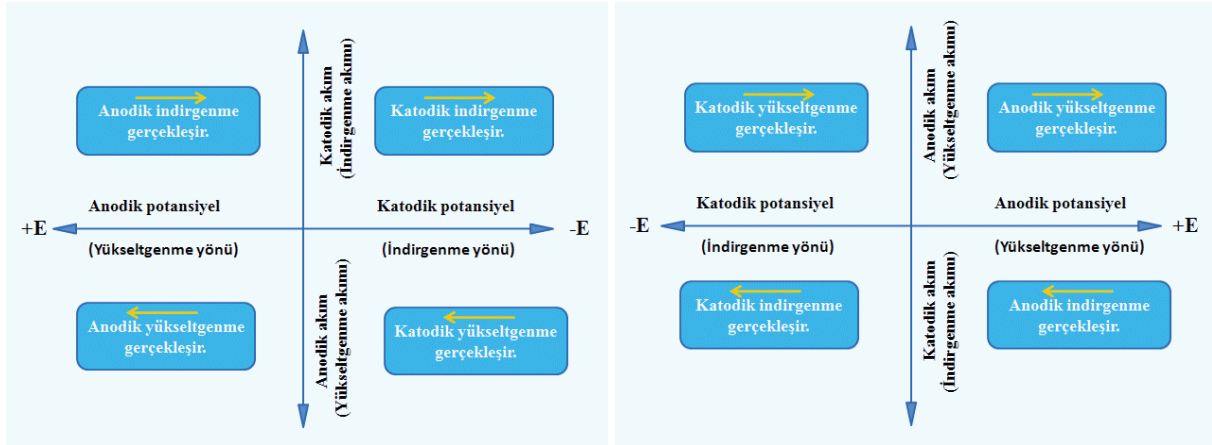
Şekil 2.4. Dönüşümlü voltametrde potansiyel-zaman ve akım-potansiyel ilişkisi

Dönüşümlü voltametri tekniği ile elektrot mekanizmaları incelenebilir, kinetik çalışmalar yapıp, adsorpsiyon mekanizmaları aydınlatılabilir. Elektrot yüzeyindeki redoks reaksiyonunun tersinir, tersinmez ya da yarı tersinir (tersinire benzer) olup olmadığı hakkında bilgi verir (Şekil 2.5) [4-20].



Şekil 2.5. Tersinir, yarı tersinir ve tersinmez voltamogramlar

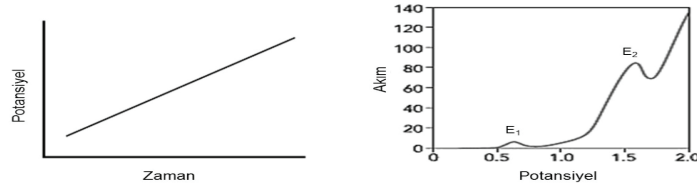
Dönüşümlü voltametriye negatif potansiyel yönündeki taramalara katodik tarama, pozitif potansiyel yönündeki taramalara ise anodik tarama denilmesi konusunda bir birlik sağlanmıştır, ancak eksen üzerinde pozitif ve negatif kısımların neresi olması gerektiği konusunda henüz uzlaşma sağlanamamıştır. Şekil 2.6'da potansiyel-akım işaret ve yönlerinin isimlendirilme sistemleri Amerikan sistemi ve IUPAC'a göre gösterilmiştir.



Şekil 2.6. Voltametrik çalışmalarda yaygın olarak kullanılan potansiyel-akım işaret ve yönlerinin Amerikan sistemi (yukarıdaki) ve IUPAC'a (aşağıdaki) göre isimlendirilmesi

2.2. Doğrusal Taramalı Voltametri

Voltametriye, potansiyel taraması bir başlangıç (E_1) potansiyeli ve bitiş potansiyeli (E_2) arasında yapılırsa bu yönetime doğrusal taramalı voltametri denir [4, 11, 12].

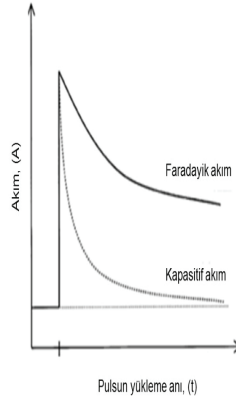


Şekil 2.7. Doğrusal taramalı voltametri yönteminde potansiyel-zaman ve akım-potansiyel ilişkisi

2.3. Puls Polarografi/Voltametri

Elektrokimyasal çalışmalarda elde edilen akıma, faradayik ve faradayik olmayan akım bileşenlerinin katkıları vardır. Elektrokimyasal çalışmalarda faradayik olmayan (kapasitif) akım istenmemektedir. Bundan dolayı faradayik akım/kapasitif akım oranının yüksek olduğu yöntemler geliştirilmiştir [4,5].

Bu yöntemde çalışma elektroduna belirli aralıklarla potansiyel pulsları uygulanır ve puls uygulamalarının öncesinde ve sonrasında akım ölçülür [9,11,12,14,21-36]. Şekil 2.8'de de görüldüğü üzere çalışma elektroduna uygulanan potansiyel ile, faradayik akımın kapasitif akıma oranının zamanla önemli derecede arttığı kaydedilmiştir.

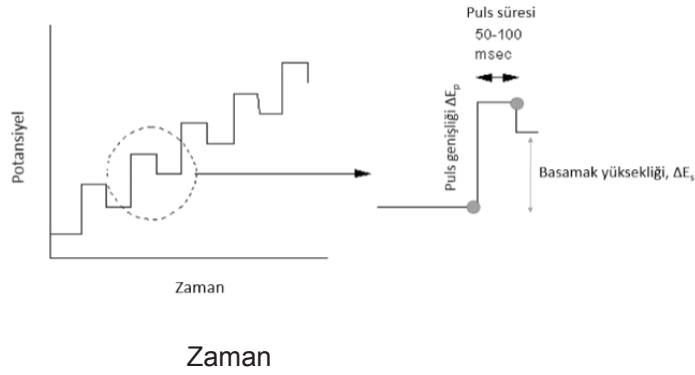


Şekil 2.8. Çalışma elektroduna potansiyel uygulandığında kapasitif ve faradayik iki akımın zamana karşı değişimi

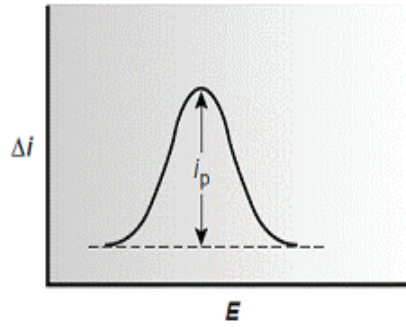
2.3.1. Diferansiyel Puls Polarografi/Voltametri

Bu yöntemde çalışma elektroduna uygulanan pulsun şekli ve akımın ölçülmesi, kapasitif akımın etkisini azaltmaktadır.

Bu yöntemde aynı puls için iki akım değeri ölçülür (Şekil 2.9). Birinci akım ölçümü pulsun hemen öncesinde, ikinci ise pulsun bitiminden önce yapılır. Daha sonra bu akım değerleri arasında fark alınır böylece kapasitif akım göz ardı edilmiş olur ve toplam akım değeri elde edilir. Polarografide, DCE ömrünün son 50 ms'si içinde 50 mV'luk bir puls uygulanır. Damla ile puls uyumu için, damla belli bir zaman aralığında mekanik olarak düşürülür. Her iki yöntemde de, elde edilen akım değeri ile analitin derişimi doğru orantılıdır (Şekil 2.10) [37,38].



Şekil 2.9. Diferansiyel puls polarografi/voltametri yönteminde kullanılan dalga formu



Şekil 2.10. Diferansiyel puls polarografi/voltametri yönteminde elde edilen bir polarogram/voltamogram.

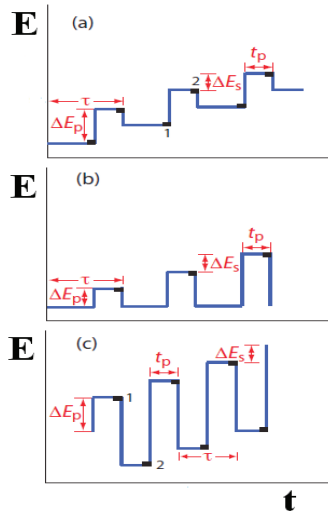
Diferansiyel puls polarografi/voltametri yönteminde kapasitif akımın bu kadar minimize edilebilmesinin yönteme kattığı en önemli üstünlüklerden birisi, nanomolar ve mikro molar seviyedeki birçok analitin analizine olanak sağlamasıdır. Ayrıca bu yöntem ile farklı pik potansiyeline sahip analitlerin (yarı dalga potansiyel değeri ($E_{1/2p}$) 0.040-0.050 V kadar farklı olan analitler için) bir karışım içerisinde eş zamanlı tayini de mümkün olmaktadır.

Diferansiyel puls polarografi yönteminin en yaygın kullanıldığı alan, özellikle birden fazla yükseltgenme basamağı olan metallerin yükseltgenme basamaklarına göre miktar tayinleridir. Örneğin demir (Fe) metali içeren bir analitteki Fe^{+2} ve Fe^{+3} 'ün aynı anda miktar tayinleri kolaylıkla yapılabilmektedir.

2.3.2. Kare Dalga Polarografi/Voltametri

Kare dalga polarografi/voltametrisi yöntemi diğer yöntemlere göre oldukça hızlı ve duyarlıdır. Saniyenin 10'da 1'i bir zaman diliminde analiz bitmektedir.

Bu yöntemde, pulsun basamak sinyali üzerine bindirilmesi ile elde edilen uyarma sinyalidir (Şekil 2.11).



Şekil 2.11. Kare dalga polarografi/voltametri uyarma sinyalinin oluşması. (a)'daki uyarma sinyali (b)'deki puls taraması ile (c)'deki kare-dalga uyarma sinyalini verecek şekilde toplanır. Akım, Δi , (c)'deki 1 potansiyelindeki akımdan 2 potansiyelindeki akım çıkartılarak elde edilir [39, 40].

Genellikle KDP'sinde akım farkları (Δi), uygulanan potansiyele (E) karşı grafiğe geçirilir. Bu akım farkı, derişimle doğru orantılıdır ve pik potansiyeli de polarografik/voltametik $E_{1/2}$ değerine karşılık gelir.

Bu yöntem hızlı olmasından dolayı deney tekrarlı yapılip ortalama alınarak analiz kesinliğini artırmak mümkündür. Bu yöntem ile elde edilen miktar tayin sınırı diferansiyel puls polarografi/ voltametri'de olduğu gibi 10^{-8} M civarında olmakla birlikte, analiz süresi çok daha kısadır.

Bu yöntemin hızlı olması, rutin analizlerde zaman tasarrufu sağlarken, cevabın yüksek olması da duyarlılığı artırmaktadır böylece çok düşük miktarlardaki örneklerin analizine olanak sağlamaktadır. ΔE değeri 0'a yaklaştığında, tarama hızı göz ardı edilir ve yöntemde elde edilen veriler diferansiyel puls polarografisi/voltametrisi yöntemindeki verilere çok yaklaşır.

2.4. Sıyırma Teknikleri

Voltametik çalışmalarda kullanılan sıyırma teknikleri hassasiyeti (duyarlılığı) artırmak için geliştirilmişlerdir [4, 9, 11, 12, 14, 22, 23, 24, 36]. Bu teknikler ile sinyal/gürültü oranı artırılır. Bu da paralelinde duyarlılığı artırmaktadır.

Analit, uygun bir potansiyel altında genellikle karıştırılan çözeltide, elektrot yüzeyinde biriktirilir ve çalışılacak potansiyel aralığına göre tarama yapılır ve akım potansiyel eğrileri elde edilir [14,22-24,36].

Sıyırma tekniği; biriktirme, durulma ve sıyırma aşamalarından oluşmaktadır. Biriktirme aşamasında analitin sadece ufak bir kesri elektrot yüzeyinde birikir. Bundan dolayı analiz sonuçları;

- elektrot potansiyelinin kontrol edilmesine,
- biriktirme süresine,
- karıştırma hızına bağlıdır.

Sıyırma teknikleri arasında en çok kullanılanı diferansiyel puls anodik sıyırma voltametrisidir. Bu yöntem ile elde edilen sonuçlarda pikler daha keskin bulunmuştur ve eş zamanlı tayinlerde de bu yöntem tercih edilmiştir. Biriktirme basamağı ve sıyırma aşamasında çalışılacak potansiyel aralığı sıyırma tekniğinin çeşidini belirlemektedir. Anodik bölgede tarama yapılıyorsa, **anodik sıyırma voltametrisi**, katodik bölgede yapılıyorsa da **katodik sıyırma voltametrisi** adını alır. Biriktirme basamağında elektron aktarımı gerçekleşmiyorsa yöntem **adsorptif sıyırma voltametri** denir. Sıyırma işlemi anodik bölgede yapılırsa yöntem **anodik adsorptif sıyırma voltametri** adını alırken, sıyırma işlemi katodik yönde yapılırsa yöntem **katodik adsorptif sıyırma voltametri** adını alır. Adsorptif sıyırma tekniği için, analitin biriktirilmesi için seçilen potansiyelin indirgenme veya yükseltgenme potansiyelinden daha küçük bir potansiyelde olması gerekir.

Sıyırma voltametrisinde uygulanacak tekniğe karar verildikten sonra, biriktirme potansiyeli ve süresi optimize edilmelidir. Biriktirme potansiyeli optimizasyonunda birkaç potansiyel denenerek, cevabın en yüksek olduğu potansiyele karar verilir. Biriktirme süresi belirlenirken, optimize edilmiş potansiyel değeri sabit tutularak biriktirme süreleri değiştirilir. Burada analitin derişimi oldukça önemlidir. Biriktirme süresi optimizasyonunda elektrot yüzeyinin analite ne zaman doyacağı belirlenir. Bu yüzden geliştirilmesi planlanan yöntemin uygulama alanları ve bu alanlarda çalışmaların yapılacağı örneklerde analit derişimleri dikkate alınarak biriktirme süresi optimize edilmelidir.

Polarografi ve Voltametri Yöntemlerinin Genel Kullanımı

- Sulu ve sulu olmayan çözeltilerde organik ve inorganik bileşiklerin kantitatif tayinleri
- Reaksiyonların kinetik çalışmaları
- Yüzeylerde adsorpsiyon işlemlerinin belirlenmesi
- Elektron transfer ve özellikle organik moleküllerin reaksiyon mekanizmalarının belirlenmesi
- Çözücü veya destek elektroliti tarafından çevrelenmiş analit türlerin termodinamik özelliklerinin belirlenmesi
- Çeşitli ortamlarda özellikle organik moleküllerin yükseltgenme ve indirgenme süreçlerinin temel çalışmalarında kullanılabilmesi
- Kompleksleşme ve koordinasyon değerlerinin belirlenmesi
- Farmasötik bileşiklerin kantitatif tayin edilmesi
- Sudaki metal iyonu derişimlerinin, yükseltgenme basamakları birden fazla olanların ayrı ayrı miktar tayinlerinin aynı anda yapılabilmesi
- Redoks potansiyellerinin belirlenmesi
- Özellikle analizlerde yaygın olarak kullanılan yüksek performanslı sıvı kromatografisi (YPSK) gibi diğer analitik yöntemlerde detektör olarak kullanılabilmesi
- Redoks reaksiyonlarında elektron sayısının belirlenmesi

Polarografi ve Voltametri Yöntemlerinin Yaygın Uygulamaları

- Farmasötik bileşiklerin kantitatif analizleri
- Sudaki metal iyonu derişimlerinin milyarda kısım seviyesinin altına indirilmesi
- Redoks potansiyellerinin belirlenmesi
- Yüksek performanslı sıvı kromatografisi (YPSK= HPLC) ve akış enjeksiyon analizinde ayrılan

analitlerin tespiti

- Redoks reaksiyonlarında elektron sayısının belirlenmesi
- Reaksiyonların kinetik çalışmaları

Polarografi ve Voltametri Yöntemlerindeki Kısıtlamalar

- Analit, çözücü ve elektrodun elektrokimyasal açıdan inert olduğu aralıklarda yükseltgenbilir veya indirgenbilir olmalıdır.
- Bileşik kimliğiyle ilgili çok az bilgi vardır ya da hiç bilgi yoktur.
- Numune çözünebilir olmalıdır.
- DCE'nin kendisinin +0.400 V üzerinde yükseltgenmesinden dolayı yükseltgenme reaksiyonları için kullanımı azdır.
- Kullanılan civa elektrodun kapilerinin tıkanması
- Kullanılan civanın temizlenmesinin zorluğu ve çok saf civa kullanımının gerekliliği
- Damlama süresinin ayarlanmasının zorluğu
- Civa buharının toksik olması
- Voltametri, elektrot yüzeyinin her analiz sonrası temizlenmesi ve her seferinde tekrarlanabilir yüzeylerin elde edilmesinin zorluğu.

3. POTANSİYOMETRİ

Potansiyometri, bir elektrokimyasal hücre içerisine yerleştirilen iki elektrot arasındaki potansiyel farkının ölçülmesi esasına dayanır [41]. Potansiyometrik yöntemlerin diğer elektroanalitik yöntemlerden farkı, elektrokimyasal hücreden çok düşük bir akım geçişi sırasında potansiyel farkının ölçülmesidir. Ucuz ve basit olan potansiyometrik yöntemlerde, sistem karşılaştırma elektrodu, indikatör elektrot ve potansiyel ölçüm cihazından oluşmaktadır.

3.1. Karşılaştırma elektrotları

Karşılaştırma elektrodu, bir hücrede ölçüm sırasında potansiyel değeri ortamdaki değişkenlerden etkilenmeden sabit kalan elektrottur ve bu potansiyel değerini ölçüm süresi boyunca sabit tutabilmelidir.

3.1.1. Kalomel karşılaştırma elektrotlar

Doyurulmuş civa (I) klorür (kalomel) çözeltisinin metalik civa ile teması ile oluşur. Elektrodun potansiyel değerini içerdği potasyum klorür derişimi belirler.

3.1.2. Gümüş/gümüş klorür karşılaştırma elektrotlar

Gümüş klorür ile doyurulmuş potasyum klorür içeren çözelti içerisine gümüş elektrodun daldırılması ile elde edilir. Elektrodun potansiyel değerini içerdği potasyum klorür derişimi belirler.

3.2. İndikatör elektrotlar

Değişik amaç ve yöntemler için hazırlanabilen indikatör elektrotlar, seçilen karşılaştırma elektrodu ile birlikte analiti içeren çözeltideki bir iyon veya iyon grubunun derişimindeki değişmelere cevap verebilen elektrotlardır. Hızlı ve tekrarlanabilirliği yüksektir. Hiçbir indikatör elektrot sadece tek bir iyon

çeşidine cevap veremez. İndikatör elektrotlar çeşitli sınıflara ayrılır:

- Metalik İndikatör Elektrotlar
 - Birinci Tip
 - İkinci Tip
 - İnert Metalik Redoks Elektrotları
- Membran Elektrotlar
 - Cam-Membran
 - Sıvı-Membran
 - Kristal-Membran
- İyon-Seçici Alan Etkili Transistörler (ISFET)
- Molekül-Seçici Elektrotlar

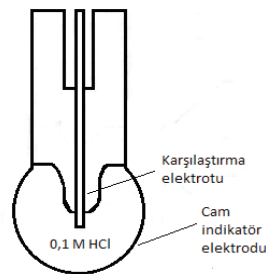
İndikatör elektrotlar içerisinde en yaygın kullanımı olan elektrot membran elektrot grubundaki pH ölçümlerinde kullanılan cam elektrotlardır.

3.3. pH ölçümlerinde kullanılan cam elektrot

Cam elektrot tüm indikatör elektrotlar içerisinde en seçici olanıdır. Pek çok iyon-seçici elektrodun çalışma prensibi cam elektrot ile aynıdır. Cam, negatif yüklü silikat örgüsü (-SiO) içerisinde sodyum, potasyum, kalsiyum gibi iyonlar içerir. Camın yapısında bulunmayan hidrojen gibi iyonlar, cam içerisinde bulunan katyonlarla özellikle sodyum (Na⁺) ile yer değiştirir. Cam elektrot üzerinde potansiyel farkının oluşabilmesi için membran yüzeyinin her iki tarafında bir iyon değişim dengesi mevcut olmalıdır. Bu farkın ölçülebilmesi için membrandan çok küçük bir elektrik akımının geçebilmesi gerekir. Cam elektrotta bu akım, cam içindeki Na⁺ iyonlarının hareketi yardımı ile sağlanır. Bunun sonucu olarak cam elektrot, hidrojen iyonları (H⁺) için seçici bir elektrot halini alır. Çalışma prensibi, derişimleri farklı iki asit çözeltisi özel olarak yapılmış ince bir cam levha ile ayrıldığı zaman cam levhanın iki yüzü arasında bir potansiyel farkı oluşması ve bu farkın ölçülmesine dayanır [42].



Bu denge sonucunda, camda iyon derişimi değişir ve cam yüzeyinde bir potansiyel farkı oluşur. Bu potansiyel farkını ölçerek katyonun (H⁺) derişimi hesaplanabilir. Cam membranın içinde 0,1 M HCl içeren doymuş gümüş klorür çözeltisi vardır ve bu çözeltiliye karşılaştırma elektrodu (genellikle gümüş/gümüş klorür) daldırılmıştır (Şekil 3.1).



Şekil 3.1. Cam elektrodun yapısı

Cam elektrot ile yapılan ölçümlerden doğru sonuçlar alınabilmesi için cam elektrodun membran ucunun 3 M'lık KCl çözeltisi içinde bekletilmiş olması gerekir. Bunun sebebi hidrasyona (jelleşmeye) uğrayan cam yüzeyinde doğru, kesin ve tekrarlanabilir sonuç alınabilmesidir. Ayrıca cam yüzeyi ile iç ve dış hidratat tabakaları arasında H^+ ile Na^+ iyonlarının difüzyonlarının bir sonucu olarak potansiyel farkları oluşur. Dolayısıyla, cam elektrot yardımı ile, camın iç kısmındakinden daha seyreltik derişime sahip olan çözeltilerin pH değerleri ölçülebilir.

Doğru ve güvenilir pH ölçümlerinin alınabilmesi için cam elektrodun kalibrasyonun yapılması gereklidir. Genel olarak ölçümü yapılacak çözeltinin beklenen pH aralığına göre kalibrasyon yapılmalıdır. Beklenen pH değeri 7'den düşük ise kalibrasyon standart pH 4 ve pH 7 çözeltileri ile yapılmalıdır. Eğer pH değeri 7'den yukarı bir değer ölçülecek ise standart pH 7 ve pH 10 çözeltileri ile kalibrasyon yapılmalıdır.

Kalibrasyonu yapılmış bir cam elektrot yardımı ile bir çözeltinin pH değeri 2,00-12,00 aralığında ölçülebilmektedir. pH değeri 2'nin altında ölçüm alınamamaktadır. Buna asitlik hatası denilmektedir. Bu hatanın sebebi bilinmemektedir ve okunan pH değeri olması gerekenden daha yüksek çıkmaktadır. pH değeri 12'nin üzerinde olduğu duruma alkali hatası denir ve bunun sebebi yüksek alkali iyonlarının derişimlerinden kaynaklanmaktadır. Dolayısıyla ölçülen pH değeri gerçek değerden daha düşüktür.

Camın yapısı değiştirilerek cam elektrotlar, H^+ haricindeki bazı katyonlara duyarlı hale getirilebilir. Bu tür elektrotlar tek yüklü katyonların, Na^+ , K^+ , NH_4^+ , Rb^+ , Cs^+ , Li^+ , ve Ag^+ 'ün tayininde kullanılabilir. Bu tür elektrotlara iyon seçici elektrotlar denir. Ayrıca, anyon analizinde kullanılabilen sıvı membran elektrotlar yardımı ile bazı anyonların, örneğin NO_3^- , Cl^- , ve ClO_4^- derişimleri bulunabilir.

3.4. Potansiyometrik Titrasyonlar

Özellikle yapılan titrasyon işleminde eşdeğerlik noktasını tespit etmek için uygun kimyasal indikatörlerin kısıtlı olduğu veya reaksiyonun işleyişine uygun kimyasal indikatörlerin olmadığı durumlarda, potansiyometrik titrasyon yöntemleri kullanılabilir.

Eşdeğerlik noktası, uygun bir indikatör elektrot yardımı ile ölçülen potansiyel değerinin, derişimi bilinen standart çözeltinin hacmine karşı çizilen grafiğinden elde edilir. Bu şekilde indikatör elektrodun potansiyelinin ölçülmesine dayanan yöntemlere potansiyometrik titrasyon denir. Potansiyel değerindeki derişimin aktivitedeki gerçek derişimi ifade etmesinden dolayı eşdeğerlik ve dönüm noktaları aynıdır. Bulanık, renkli ve düşük derişimli maddelerin analizlerinde potansiyometrik yöntemler özellikle uygundur.

3.4.1. Nötralizasyon titrasyonları

Cam-membran (pH-metre) elektrodun özellikle kuvvetli/zayıf asit veya baz analizlerinde kullanılması uygundur. Elektrot yardımı ile ölçülen pH değeri, titrantın hacmine karşı grafiğe geçirilir. Elde edilen eğriden eşdeğerlik noktası tayin edilir. Aynı grafikten zayıf asit veya bazların iyonlaşma (denge) sabitleri de elde edilebilir.

3.4.2. Çöktürme ve kompleksometrik titrasyonları

Bu titrasyonda seçilen indikatör elektrot, genellikle titrantın katyonunun metalidir. Ayrıca titrasyonda bulunan katyon veya anyona karşı seçici membran elektrot da kullanılabilir.

3.4.3. Redoks titrasyonları

Seçilen indikatör elektrot, metalik veya membran elektrotlar eşdeğerlik noktasının tayininde kullanılabilir. Genellikle platin elektrot tercih edilir. Titrasyon eğrisi indikatör elektrodun potansiyelinin titrant hacmine karşı çizilen grafiğinden elde edilir.

4. KONDÜKTOMETRİ (İLETKENLİK ÖLÇÜMÜ)

Kondüktometri, elektrolitik çözeltilerin elektrik akımını iletmeleri üzerine kurulmuş olan bir elektroanalitik tekniktir. Bir elektrolit çözeltisinin elektrik akımını iletmesi, iyonların kendi yüklerinden farklı yükteki elektrotlara (katyonların katoda, anyonların anoda) göç etmesiyle olur. "İletkenlik" akım ölçüsüdür ve çözeltideki yüklü taneciklerin sayısı ile doğru orantılıdır. İyonların tümü iletkenliğe katkıda bulunur; herhangi bir iyonun taşıdığı bir akım, o iyonun derişimine ve ortamdaki hareketliliğine bağlıdır.

Bir iletkenen geçen akım, *Ohm* kanununa göre uygulanan elektromotor kuvvet ϵ ile doğru, iletkenin direnci ile ters orantılıdır [43-45].

$$I = \epsilon / R$$

Direncin tersine ($1/R$) iletkenlik denir ve C ile gösterilir.

Düzgün kesitli homojen bir maddenin direnci;

$R = \rho(l/a)$ ifadesi ile verilir. Burada a , cm^2 olarak kesit alanı, l iletkenin cm olarak uzunluğu ve ρ ise özdirenç (maddenin cinsine bağlı bir katsayı)dir. Özdirencin tersine de öz iletkenlik ($1/\rho$) denir ve κ ile gösterilir. κ , maddenin boyu ve kesiti $1 cm$ olan küp şeklindeki kısmının iletkenliğidir. Bir elektrolit çözeltisinin herhangi bir sıcaklıktaki öz iletkenliği, sadece ortamdaki iyonlara ve dolayısıyla onların derişimlerine bağlıdır. Bir elektrolit çözeltisi seyreltildiğinde öz iletkenlik, iyon sayısının azalması nedeniyle azalır. Eğer bütün çözelti aralarında $1 cm$ uzaklık bulunan ve çözeltinin tümüyle temas edecek kadar geniş yüzeye sahip iki elektrot arasına konulursa çözelti seyreltildiğinde iletkenlik artacaktır.

Eğer çözeltide 1 eşdeğer gram madde varsa, böyle bir çözeltinin iletkenliğine, eşdeğer iletkenlik denir ve λ ile gösterilir.

$$\lambda = 1000 \kappa / N$$

Burada N , normaliteyi gösterir.

Kuvvetli elektrolitlerde eşdeğer iletkenlik seyrelme ile artar, fakat bu artış bir sınır değere ulaşıncaya kadar sürer. Bu andaki iletkenlik λ_0 ile gösterilir.

Sonsuz seyrelmedeki eşdeğer iletkenlik (λ_0) ile eşdeğer iletkenlik (λ) arasında

$$\lambda = \lambda_0 - b\sqrt{C}$$

ilişkisi vardır. Burada b bir sabit, C ise elektrolitin derişimidir [43,46,47].

Analizlerin doğrudan doğruya iletkenlik ölçümlerine dayanılarak yapılması, taneciklerin özellikleri nedeniyle sınırlıdır. Bir çözeltinin toplam iletkenliğine çözeltideki her tür iyonun katkıda bulunması nedeniyle, iyon karışımlarının bulunduğu çözeltilerde doğrudan iletkenlik ölçümünün seçici özelliği

yoktur. Ancak yöntemin hassasiyeti yüksek olduğundan bazı uygulamalarda çok önemlidir. En fazla kullanıldığı alan distile veya deiyonize suyun saflığının kontrolüdür. Saf suyun öz iletkenliği 5×10^{-8} ohm⁻¹ cm⁻¹ kadardır; eser miktardaki iyonik safsızlıklar iletkenliği önemli derecede artırır. Yöntemin en önemli üstünlüğü, çok seyreltik çözeltilere ve reaksiyonun tam olmadığı sistemlere ($K_a \cdot 10^{-10}$ olan) de uygulanabilmesidir [43,46].

4.1. Kondüktometrik Titrasyonlar

Herhangi bir reaksiyonda, reaksiyonu ve ürünleri oluşturan iyonların iletkenlikleri arasında bir fark oluşuyorsa bu reaksiyon, iletkenlik ölçülerek izlenebilir. Bir reaksiyon sırasında iyonik olmayan bir tür, iyonik bir türe veya iyonik türler molekül halindeki türlere dönüşüyorsa bu reaksiyona dayalı titrasyonun dönüm noktası iletkenlik ölçümü ile belirlenir.

Titrasyon eğrisinin çizilmesi için eşdeğerlik noktasından önce ve sonra en az 3-4 ölçüm yapılmalıdır. Hacim düzeltmesinden sonra bulunan iletkenlik verileri, titre edici hacminin fonksiyonu olarak grafiğe geçirilir. Çizilen iki doğru ekstrapole edilerek kesiştikleri nokta eşdeğerlik noktası olarak saptanır.

Reaksiyonlar tamamlanmaya yaklaştıkça yavaşladığından kondüktometrik titrasyon eğrileri, eşdeğerlik bölgesinde doğrusallıktan saparlar. Reaksiyonların zayıflığı artıkça ve çözeltinin derişimi azaldıkça eğri şeklindeki bölgeler daha geniş olur. Eğrinin doğru şeklindeki kısımları eşdeğerlik noktasından yeteri kadar uzaktaki kısımlarda daha kesin ve doğru olarak belirlenir, çünkü tayin edilen iyonun reaksiyonu bu kısımlarda hemen hemen tamamlanmıştır [44].

Bu nedenle, potansiyometrik ve indikatör yöntemlerinin tersine, kondüktometride dönüm noktalarının belirsiz olduğu analizler bile başarıyla yapılabilir.

Her tip volumetrik reaksiyonlara uygulanabilir olmasına rağmen, yükseltgenme-indirgenme reaksiyonlarında kullanımı sınırlıdır; bu tip reaksiyonlarda fazla miktarda hidrojen bulunması nedeniyle, volumetrik reaksiyonlar sonucu oluşan iletkenlik değişiklikleri, hidrojen tarafından maskelenir [43,46].

5. AMPEROMETRİ

Çalışma elektrodunun potansiyelinin analitin sınır akım bölgesindeki bir değerinde sabit tutulduğu noktada, akan akım ile analit derişimi arasındaki doğru orantı amperometri tekniğinin temelini oluşturur. Diğer bir deyişle, amperometri sabit potansiyeldeki voltametri olarak da tanımlanabilir [48]. Amperometrik yöntemlerde analitin derişimi akımın miktarını ve büyüklüğünü belirler; böylece bir titrasyon sırasında incelenen iyonun derişimindeki değişikliklerin kaydedilmesi ve nihayetinde bir dönüm noktasının tayin edilmesi mümkün olabilmektedir [49].

Amperometrinin farklı kullanım alanları vardır. Bunlardan birisi, biyosensör tasarımında kullanılmasıdır. Geliştirilen amperometrik biyosensörler, uygulanan sabit bir potansiyelde elektrot yüzeyindeki biyolojik bir eleman veya bir redoks işaretleyicisi tarafından üretilen veya tüketilen elektroaktif türün yükseltgenme veya indirgenme akımını ölçmek amacıyla kullanılırlar. 1962 yılında ilk üretilen amperometrik biyosensör olan glikoz biyosensöründen bu yana amperometrik biyosensörler yaygın olarak kullanılmaktadırlar [50].

Amperometrik yöntemlerin avantajları arasında elektrodun niteliğine daha az bağımlı olma, kullanılan destek elektrolitinin türünden ve niteliğinden bağımsız ölçüm imkânı, titrasyon sırasında sabit tutulduğu sürece sıcaklık ölçümü gerektirmeme, incelenen numunenin elektrotta reaktif olmasının

zorunlu olmaması (reaktif bir titre edici veya ürün başarılı bir amperometrik titrasyon için yeterlidir) ve polarografik yöntemlere göre daha doğru ve kesin ölçümler yapılması sayılabilir [49]. Bunun yanı sıra basit ekipmanlar kullanılması, yüksek hassasiyet, ölçümlere dışarıdan etki edecek faktörlerin azlığı, süratli ölçüm imkânı ve çok seyreltik çözeltilerin bile yüksek doğruluk oranları ile ölçülmesi amperometrik yöntemlerin tercih edilmesinde etkilidir [51].

Amperometrinin tüm bu avantajlarının yanı sıra bazı önemli dezavantajları da vardır. Volumetrik tayinlerde görülen bazı hataların amperometride de gözlenmesi, yüksek derişimlerde yabancı maddelerin miktarının titre edilen numuneden fazla olması durumunda güvenilir sonuçlar alınamaması ve titre edicinin aktarımındaki hatalardan dolayı tayin edilen dönüm noktalarında hataların ortaya çıkabilmesi, bu dezavantajlardan bazılarıdır [51]. Amperometrinin diğer kullanım alanı ise amperometrik titrasyonlardır.

5.1. Amperometrik Titrasyonlar

Amperometrik titrasyonun uygulanabilmesi için ya analit, ya titre edici, ya da her ikisi birden elektroaktif olmalıdır. Çalışma elektrodu ise dönen platin veya karbon elektrot olarak seçilir. Akım sinyali, analitin kimyasal reaksiyon süresince ortadan kaybolmasını veya fazla titre edicinin kimyasal reaksiyon tamamlandığında ortaya çıkmasını takip etmek için kullanılır [48]. Amperometrik titrasyon, voltametrik bir indikatör elektrotta bir sınır akımının ölçülmesi için yapılır. Elektrodun potansiyeline ve ölçülen kimyasal numunenin voltametrik niteliğine göre, akım titre edilen numunenin derişimi ile, titre edici miktarındaki fazlalığın derişimi ile veya reaksiyon sonucunda ortaya çıkan ürünlerden birinin derişimi ile doğru orantılı olabilir. Titrasyon eğrisi, eklenen titre edicinin hacmine karşı sınır akımını gösteren bir eğridir [52].

Amperometrik titrasyonlar çeşitli numunelerin ölçümü için kullanılmaktadır. Bunlardan birincisi, iki akım taşıyıcı çalışma elektrodunun kullanıldığı biamperometri olarak tanımlanan yöntemdir. Bu teknikte biri anot diğeri katot olan iki elektrot içinden akan akım aynıdır. Bu tekniğin kullanıldığı alanlardan biri organik çözücülerdeki düşük su seviyelerinin tayinidir ki bu teknik *Karl Fischer* titrasyonu olarak bilinir. İkinci bir titrasyon yöntemi olan doğrudan amperometri ile akım ve derişim arasındaki doğrusallık sayesinde standart çözeltilerin kullanıldığı kalibrasyonlardan sonra doğrudan doğruya analit derişimi tayin edilebilir. Bu yöntem *Clarke* hücreleri vasıtasıyla suda veya biyolojik sıvılarda oksijen tayini için kullanılır. Üçüncü olarak amperometrik titrasyon ile bir matristen ve orijinal örnek içindeki diğeri analitlerden kromatografik tekniklerle ayrılan akan sıvılarda bulunan analitler tayin edilebilir. Bu tekniğe hidrodinamik amperometri adı verilir ve bu teknik baz alınarak geliştirilen dedektörler yüksek performanslı sıvı kromatografisinde kullanılırlar [48].

6. KULOMETRİ

Faraday prensipleri olarak bilinen ve akım miktarı ile incelenen kimyasal numunenin miktarı arasındaki ilişki üzerine temellenen kulometri özü itibariyle akım miktarının ölçülmesi ile kimyasal reaksiyona giren madde miktarının ölçülebileceği bir yöntem olarak tasarlanmıştır. Kelime olarak elektroliz akımlarının kulon cinsinden ölçülmesi anlamına gelir [53]. Diğeri bir deyişle kulometri bir elektrokimyasal hücre içindeki iki elektrot arasından geçen elektriksel yükü ölçer; bu yükün miktarı elektroaktif numunenin iki elektrottan birindeki yükseltgenme veya indirgenmesiyle doğru orantılıdır [54]. Bu süreçte transfer edilen kulonlar Faraday prensiplerine göre Eş. 1 ile hesaplanır:

$$Q = n \times N \times F \quad (1)$$

Bu formülde Q hücreden geçen akımın miktarını, n yükseltgenme veya indirgenme sırasında transfer edilen elektronların sayısını, N yükseltgenen veya indirgenen maddenin mol cinsinden miktarını ve F Faraday sabitini (96,487 coulomb/mol) ifade eder [54].

Kulometrinin iki temel yöntemi vardır. Bunlardan birincisinde akım uygun bir sabit değerinde kontrol altında tutulur. Bunun için yüksek değerli sabit bir direnç devredeki elektroliz hücresine yerleştirilir; böylelikle hücre direncindeki değişikliklerin akımı etkilemesinin önüne geçilir. Bu sistemde kulon sayısı, akımın amper cinsinden ölçülmesi ve elektroliz süresinin saniye cinsinden kaydedilmesi ile elde edilir. Bu ölçümde önemli olan akımın tam etkinlikle reaksiyonda kullanılması yani istenmeyen reaksiyonlar için kullanılmamasıdır. Bu yöntem sabit-akım kulometrisi olarak bilinir [53].

İkinci yöntemde ise uygulanan potansiyel kontrol altında tutulur, akım ise elektroliz boyunca değişebilir. İlk yöntemde olduğu gibi burada da akımın istenmeyen reaksiyonlara harcanmaması sağlanır. Uygulanan potansiyel elektroliz boyunca değişen hücre direncine bağlı olduğundan, kontrol altında tutulan potansiyel aynı çözeltiye daldırılmış olan standart karşılaştırma elektroda nazaran indirgenen elektrodun potansiyelidir. Eğer bu potansiyel doğru bir biçimde kontrol altında tutulabilirse, tayinin dönüm noktası elektroliz akımının sıfıra ulaştığı noktada elde edilir. Bu yöntem ise kontrollü-potansiyel kulometrisi veya potansiyostatik kulometri olarak bilinir [53].

Kulometrik titrasyonlarda elektrolitik bir titre edici, analit ile stokiyometrik olarak reaksiyona sokularak analitin miktar tayini yapılır. Kullanılan sistem bir titre edici ve bir hücreden oluşur. Sabit akım kaynağı olarak da genellikle kontrollü bir amperostat tercih edilir. Titre edici ekipman akım ürünlerini ve zamanı ölçer. Elektroliz hücresi ise elektrolitik titre edicinin elde edildiği bir çözelti ile doldurulur ve çözelti titre edilir. Üzerinde titre edicinin bulunduğu elektrodun geniş yüzey alanına sahip olması beklenir, yardımcı elektrot olarak da genellikle platin tel kullanılır. Yardımcı elektrodun, girişimin engellenmesi için analitten yalıtılması şarttır [55].

Kulometrik yöntemler serum ve plazmada klor tayini [56] veya bazı biyosensörlerin dönüştürücülerinde kullanılmaktadır. Kulometrik biyosensörler enzim reaksiyonları sırasında ortaya çıkan akımı kulon cinsinden ölçmekte kullanılır; kanda glikoz ölçümlerinde tercih edilen sensörlerden bazıları kulometrik prensiplerle çalışmaktadır [57].

Kulometrik yöntemlerin avantajları arasında yüksek kesinlik, doğrudan elektrolize edilemeyen maddelerin kimyasal bir redoks aracı veya tamponu kullanılarak titre edilebilmesi ve redoks tamponunun derişiminin elektroaktif numune derişiminden çok daha büyük olması sayesinde daha büyük akımların daha kısa analiz sürelerinde elde edilmesi sayılabilir. Bunun yanında ucuz ve basit ekipmanlar kullanılması, bu ekipmanlarla yalnız redoks reaksiyonlarının değil, asit-baz nötralizasyonu, çökme veya kompleksometrik titrasyonlar gibi reaksiyonların da ölçülmesinin sağlanması bu yöntemlerin tercih edilmesinde önemli etkenlerdir [58].

SONUÇ

İlaç üretiminde kullanılan etkin ve yardımcı maddelerin nitel ve nicel çözümlenme yöntemlerinin yer aldığı yasal ve bilimsel olarak uyulması gereken ulusal ve uluslararası kuralları ve yöntemleri içeren farmakopeler kullanıldıkları ülkelerde hukuki değerlere sahiptirler.

Bu çalışmada Türk Farmakopesi'nin oluşturulmasında katkı sağlaması düşünülen, hassas, güvenilir, ekonomik ve düşük miktarlarda tayinlerine olanak sağlayan elektrokimyasal yöntemler hakkında genel bilgiler verilmiştir.

KAYNAKLAR

- [1] Bard AJ, Faulkner LR. *Electrochemical Methods: Fundamentals and Applications*, 2nd ed. John Wiley and Sons, 2000.
- [2] Meites L. *Polarographic Techniques*, 2nd ed. John Wiley and Sons, 1965.
- [3] Bond AM. *Modern Polarographic Methods in Analytical Chemistry*, Marcel Dekker, 1980.
- [4] Kissinger PT, Heineman, W.R. (Eds.), *Laboratory Techniques in Electroanalytical Chemistry*. 2nd ed. Marcel Dekker, New York, 1996.
- [5] Brett CMA, Oliveira-Brett, AM, *Electrochemistry: Principles Methods and Applications* Oxford University Press, Oxford, 1993.
- [6] A. Frumkin, O.A.; Petrii, B.B.; Damaskin, J.O'.M.; Bockris, B.E.; Conway, E.; Yeager (Eds.), *Comprehensive Treatise in Electrochemistry Vol. 1*, Plenum Press, New York, London, 1980.
- [7] Brett CMA., Oliveira-Brett, AM. *Electroanalysis*, Oxford University Press, Oxford, 1998.
- [8] Trasatti S, Gerischer H, Tobias CW. *Advances in Electrochemistry and Electrochemical Engineering Vol. 10*, Interscience, New York, London, 1977.
- [9] Smyth JG, *Analytical Voltammetry*, *Comprehensive Analytical Chemistry*, Elsevier, Amsterdam, 1992.
- [10] Pletcher D, *Instrumental Methods in Electrochemistry*, Ellis Horwood Ltd., Chichester, UK, 2001.
- [11] Wang J, *Analytical Electrochemistry*, 3rd ed. Wiley-VCH Pub, New Jersey, 2006.
- [12] Koryta J, Dvorak J, Kavan L. (Eds.), *Principles of Electrochemistry*. 2nd ed. John Wiley & Sons Pub., New York, 1993.
- [13] Ozkan SA, Uslu B. From mercury to nanosensors: Past, present and the future perspective of electrochemistry in pharmaceutical and biomedical analysis, *J Pharma. Biomed. Anal.* 2016; 130: 126–140.
- [14] Kellner R, Mermet, JM, Otto M, Valcerel M, Widmer HM. (Eds.) *Analytical Chemistry: A Modern Approach to Analytical Science*. 2nd ed. Wiley-VCH Pub., Weinheim, 2004.
- [15] Brajter-Toth A, Chambers JQ. *Electroanalytical Methods for Biological Materials* Marcel Dekker Inc., New York, 2002.
- [16] Haven MC, Tetrault GA, Schenke JR. (Eds.) *Laboratory Instrumentation* 4th ed. John Wiley and Sons, New York, NY 1995, 185–213.
- [17] Bond AM. *Broadening Electrochemical Horizons: Principles and Illustration of Voltammetric and Related Techniques*, Oxford University Press, Oxford 2002.
- [18] Adams RN. (Ed.), *Electrochemistry at Solid Electrodes*, Marcel Dekker Inc., New York, 1969.
- [19] Rieger PH. *Electrochemistry*, 2nd ed., Chapman and Hall, New York, NY 1994.
- [20] Crow DR. *Principles and Applications of Electrochemistry*, 4th ed., Chapman & Hall/CRC, Boca Raton, FL 1994.
- [21] Uslu B, Ozkan SA. Electroanalytical methods for the determination of pharmaceuticals: A review of recent trends and developments, *Anal. Lett.* 2011; 44: 2644–2702.
- [22] Ozkan SA, Uslu B, Aboul-Enein HY. Analysis of pharmaceuticals and biological fluids using modern electroanalytical techniques. *Crit. Rev. Anal. Chem.* 2003; 33: 155–181.

- [23] Bard AJ, Faulkner LR. *Electrochemical Methods, Fundamentals and Applications*, 2nd ed. New York: Wiley, 2001.
- [24] Wang J, Tian B, Wang J, Lu J, Olsen C, Yarnitzky C, Olsen K, Hammerstrom D, Bennett W. Stripping analysis into the 21st century: Faster, smaller, cheaper, simpler and better. *Anal. Chim. Acta.* 1999; 385: 429–435.
- [25] Brainina Kh Z, Neyman E. In *Electroanalytical Stripping Methods*. Vol. 26, ed. J. D. Winefordner, New York: Wiley, 1993.
- [26] Wang J. *Electroanalytical Techniques in Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, New York: Wiley-VCH Pub, 1988.
- [27] Harvey D. *Modern Analytical Chemistry*, Boston: McGrawHill 2000.
- [28] Gosser Jr. *DK Cyclic Voltammetry: Simulation and Analysis of Reaction Mechanisms*, New York: Wiley-VCH Pub. 1988.
- [29] Bagotsky VS. *Fundamentals of Electrochemistry*, 2nd ed. New Jersey: Wiley Interscience Pub. 2006.
- [30] Zoski CG. *Handbook of Electrochemistry*, 1st ed. Amsterdam: Elsevier Pub., 2007.
- [31] Greef R, Peat R, Peter LM, Pletcher, D.; Robinson, J. *Instrumental Methods in Electrochemistry*. New York: Ellis Harwood Limited, 1990.
- [32] Uslu B, Ozkan SA. Electroanalytical application of carbon based electrodes to the pharmaceuticals. *Anal. Lett.* 2007; 40: 817–853.
- [33] Uslu B, Ozkan S. Solid electrodes in electroanalytical chemistry: Present applications and prospects for high-throughput screening of drug compounds. *Comb. Chem. High Through. Screen* 2007; 10: 495–513.
- [34] Bond AM. *Modern Polarographic Methods in Analytical Chemistry* New York: Marcel Dekker, 1980.
- [35] Radi AE. Applications of Stripping Voltammetry at Carbon Paste and Chemically Modified Carbon Paste Electrodes to Pharmaceutical Analysis. *Curr. Pharm. Anal.* 2006; 2: 1–8.
- [36] Ozkan SA, Principles and techniques of electroanalytical stripping methods for pharmaceutically active compounds in dosage forms and biological samples. *Curr. Pharm. Anal.* 2009; 5: 127–143.
- [37] Barker GC, Gardner AW. Pulse polarography. *Fresenius Z. Anal. Chem.* 1960; 173: 79–83.
- [38] Hammam E. Determination of triamcinolone acetonide in pharmaceutical formulation and human serum by adsorptive cathodic stripping voltammetry. *Chem. Anal.-Warsaw* 2007; 52: 43–53.
- [39] O’Dea JJ, Osteryoung J, Osteryoung RA. Theory of square wave voltammetry for kinetic systems. *Anal. Chem.* 1981; 53: 695–701.
- [40] Mirceski V, Komorsky-Lovric S, Lovric M. In *Square Wave Voltammetry Theory and Application*, ed. F. Scholz, Berlin: Springer-Verlag Pub, 2007.
- [41] Skoog DA, West DM, Holler FJ, Crouch SR. *Fundamentals of Analytical Chemistry, Electrochemical Methods: Fundamentals and Applications*, 9th Ed., Brooks Cole, 2013.
- [42] Demirci S, Ozkan GA, *Analitik Kimya Temel Kavramlar*, A.Ü.F.F. Döner Sermaye İşletmesi Yayınları, 1998.

- [43] Skoog DA, West DM. Principles of Instrumental Analysis. 2nd ed., 1981.
- [44] Göpel W, Hesse J, Zemel JN. Liquid Electrolyte Sensors: Potentiometry, Amperometry, and Conductometry, Friedrich Oehme Pub. Sensors: Chemical and Biochemical Sensors - Part I, Volume 2, 1991.
- [45] Pungor E. Oscillometry and Conductometry Hardcover, 1965.
- [46] Yıldız A, Genç Ö, Bektaş S. Enstrumantal Analiz Yöntemleri, 2nci baskı. Hacettepe Üniversitesi Yayınları A-64, Ankara 1997.
- [47] www.bislynn.co.id/index.php?option...8 adresinden erişildi.
- [48] Thomas FG, Henze G. Introduction to Voltammetric Analysis: Theory and Practice. Collingwood: CSIRO Publishing, 2001:31-33.
- [49] Kar A. Pharmaceutical Drug Analysis: Methodology, Theory, Instrumentation, Pharmaceutical Assays, Cognate Assays. New Delhi: New Age International Limited Publishers, 2005: 253-254.
- [50] Ozkan SA, Kauffmann J-M, Zuman P. Electroanalysis in Biomedical and Pharmaceutical Sciences: Voltammetry, Amperometry, Biosensors, Applications. Heidelberg: Springer, 2015:151.
- [51] Srivastava AK, Jain PC. Instrumental Approach to Chemical Analysis. New Delhi: S. Chand&Company, 2005:179-180.
- [52] Zutshi K. Introduction to Polarography and Allied Techniques. New Delhi: New Age International Publishers, 2006: 83.
- [53] Milner GWC, Phillips G. Coulometry in Analytical Chemistry. Oxford: Pergamon Press, 1967: 2-3.
- [54] D'Orazio P, Meyerhoff ME. Electrochemistry and Chemical Sensors. In: Burtis CA, Bruns DE (eds). Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics. St. Louis MO: Elsevier, 2015:151-170.
- [55] Schöning MJ, Glück O, Thust M. Electrochemical Composition Measurement. In: Webster JG (ed). The Measurement, Instrumentation and Sensors Handbook. Boca Raton FL: CRC Press, 2000: 70/1-70/49.
- [56] Ochei J, Kolhatkar A. Medical Laboratory Science: Theory and Practice. New Delhi: Tata McGraw-Hill Publishing Company, 2008:85.
- [57] McGrath MJ, Scanail CN. Sensor Technologies: Healthcare, Wellness and Environmental Applications. New York: Apress, 2013:31.
- [58] Rickard EC. Coulometry. In: Schirmer RE (ed). Modern Methods of Pharmaceutical Analysis. Vol 2. Boca Raton FL: CRC Press, 1991:111-168.



Türk Farmakope Dergisi 2017, 2 (1):114-123

© Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu 2017

TÜRK FARMAKOPESİ HAZIRLIK ÇALIŞMALARINI VE 26-28 OCAK 2017 ÇEŞME ÇALIŞTAYI

Erhan PALASKA¹, İmran VURAL², Filiz KOÇ³, Mehmet Emre ÖZDEMİRHAN⁴

1. Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, Sıhhiye-Ankara
2. Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, Sıhhiye-Ankara
3. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Analiz ve Kalite Kontrol Laboratuvarları Farmakope Birimi Sorumlusu, Sıhhiye-Ankara.
4. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Analiz ve Kalite Kontrol Laboratuvarları Farmakope Birimi, Sıhhiye-Ankara.

*elmek: filiz.koc@titck.gov.tr

ÖZET

2016 yılı Türk Farmakopesi (TF) hazırlık faaliyetleri kapsamında yapılan yoğun çalışmalarla tamamlanmıştır. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (TİTCK) Analiz ve Kontrol Laboratuvarları Daire Başkanlığı bünyesinde bulunan Farmakope Birimi'nin yürütmekte olduğu TF faaliyetlerindeki gelişmelerin değerlendirilmesi amacıyla, T.C Sağlık Bakanlığı'nın 2017 stratejik hedefleri arasında yer alan TF Çalıştayı ilgili paydaşların katılımı ile 26–28 Ocak 2017 tarihleri arasında İzmir Çeşme'de düzenlenmiştir. Yirmi bir farklı üniversiteden iki yüzü aşkın akademisyen yanı sıra, iş kolu temsilcileri ve TİTCK Kurum çalışanlarından toplam 300 (üç yüz) kişinin katılımıyla gerçekleşen çalıştayda, TF 2016 yılı çalışmaları onbir çalışma grubunun yaptığı sunumlar ile değerlendirilmiş, 2017 yılı içerisinde yayımlanması hedeflenen farmakope için yapılması gereken faaliyetler planlanmıştır. Çalıştayda, mevcut çalışma gruplarına "Majistral Ürünler" ve "Radyofarmasi" çalışma grupları eklenmiş, TF bünyesinde yer alacak yabancı dillerdeki terimlerin Türkçe karşılıklarının kullanılması amacıyla "TF Standart Terimleri'nin" oluşturulması için verimli çalışmalar yapılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Türk Farmakopesi, TF Çalıştayı, standart terimler.

TÜRK FARMAKOPESİ 2016 YILI HAZIRLIK ÇALIŞMALARINI

Çeşme Çalıştayına (Resim 1) kadar geçen süreç içerisinde TF'nin hazırlanması amacıyla 9-12 Aralık

2015 tarihleri arasında gerçekleştirilen Kızılcahamam Çalıştayı'nda Avrupa Farmakopesi (EP) temel alınarak, Amerikan (USP), Japon (JP) ve İngiliz Farmakopelerinin (BP) harmonizasyonu ile ülkemize özgü monografların da eklenmesiyle TF'nin oluşturulması fikri benimsenmişti. Çalıştay sonrası, bu plana yönelik olarak oluşturulan 11 çalışma grubu tarafından TF birinci cildinde yer alacak genel yöntem monograflarının hazırlanması çalışmaları başlatılmıştır.



Resim 1. TF Çeşme Çalıştayı 2017 açılışı

4 Mayıs 2016 tarihli TF Ana Çalışma Grubu toplantısında TF Çalışma Grupları ve görev tanımları değerlendirilmiş, bütün çalışma grupları ile yapılması planlanan toplantı tarihleri belirlenmiştir. Aynı toplantıda TF hazırlık çalışmalarında yol gösterici olması amacıyla bir kılavuz hazırlanması üzerinde değerlendirmeler yapılarak üyelerin görüşleri alınmış, öneriler doğrultusunda "Türk Farmakopesi Hazırlama Kılavuzu" hazırlık çalışmaları başlatılmıştır. Kılavuzda Farmakope'de yer alacak tanımlar, uzman çalışma gruplarının oluşturulması, görevleri, çalışma usul ve kapsamı belirlenmiş, yeni monograf oluşturulması ile ilgili kurallar örneklerle açıklanmıştır. Oluşturulan monografların nihai hale getirildikten sonra basımı ve dağıtımı hususları da bu kılavuz içinde yer almaktadır. TF Hazırlama Kılavuzu Eylül ayında tamamlanmış ve TİTCK resmi genel ağ adresinde yayımlanmıştır.

Yine bu toplantıda yayım hayatına geçirilmesi planlanan Türk Farmakope Dergisi için Ana Komisyon görüşü belirlenmiş, derginin oluşturulması için ilk adımların atılması kararlaştırılmıştır. Türk Farmakope Dergisi yayın kurulu ve bilim kurulu tarafından yayım kurallarının belirlenmesinden sonra dergi, 2016 yılının ikinci yarısında yayım faaliyetlerine başlamış, derginin ilk sayısı basılarak Çeşme Çalıştayı'nda tüm katılımcılara dağıtılmıştır (Şekil 1). Türk Farmakope Dergisi'nin Farmakope Birimi sorumluluğunda yılda en az 2 (iki) sayı olarak yayımlanması planlanmıştır. TF ve Dünya Farmakopeleri'nde yer alan İlaç, Eczacılık ve Tıbbi Cihaz konularındaki gelişmeleri konu alan araştırma, derleme, teknik doküman, bilgilendirme (bakış, görüş, yorum), editöre mektup türündeki yazıları değerlendirmeyi hedeflemiştir.



Şekil 1. Türk Farmakope Dergisi 1. Sayısı

TF 1. Cilt hazırlıklarında geline aşamanın değerlendirilmesi ve 2016 yılının ikinci yarısında yapılması planlanan çalışmaların planlanması için 26 Mayıs–14 Haziran 2016 tarihleri arasında TF Çalışma Grup toplantıları gerçekleştirilmiştir. Bu toplantılarda, EP’de yer alan yöntem monografileri değerlendirilmiş ve tüm konuların TF’de yer alacak şekilde hazırlanması amacıyla uzmanlık alanlarına göre paylaşımı yapılmıştır. Yine bu toplantılarda USP, BP, Çin (CP), Hint (IP) ve JP’de bulunup TF birinci cildine eklenmesi düşünülen konular belirlenmiştir.

TF Ana Çalışma Grubu 2016 yılındaki ikinci toplantısını 30 Haziran tarihinde gerçekleştirilmiştir. Bu tarihe kadar yürütülen faaliyetler değerlendirildikten sonra çalışma grupları tarafından Türk Farmakopesi’ne eklenmesi önerilen konular onaya sunulmuştur. Aynı toplantıda tüm çalışma gruplarını bir araya getirecek ikinci farmakope çalıştayı için görüşler istenmiş ve bildirilen görüşler değerlendirmeye alınmıştır.

TF Ana Çalışma Grubu üçüncü toplantısını 20 Ekim 2016 tarihinde gerçekleştirmiştir. Bu toplantıda ilk olarak hazırlığı son aşamaya gelmiş olan TF–Avrupa Farmakopesi Adaptasyonu 2. Cilt (etken madde monografileri) ve TF 1. Cilt (yöntem monografileri) çalışmaları değerlendirilmiştir. Aynı toplantıda, farmakopenin farklı çalışma gruplarınca hazırlanan bölümlerinde geçen yabancı kökenli bilimsel kelimelerin Türkçe karşılıklarında terim birlikteliğini sağlamanın önemi vurgulanmıştır. Bu bağlamda, daha önce bir bölümü oluşturulan TF Standart Terimler Sözlüğü’nün yeniden ele alınması, kapsamının genişletilmesi ve oluşturulan taslağın çalışma grupları tarafından, yapılması planlanan ikinci çalıştayda değerlendirilmesi kararlaştırılmıştır. 20 Ekim 2016 tarihli TF Ana Çalışma Grubu toplantısının önemli bir gündem maddesini de “Majistral Formüller” konusu oluşturmuştur. Yeni hazırlanacak Türk Farmakopesinde eczanelerimizde yaygın olarak hazırlanan majistral formüllere yer verilmesi kararlaştırılmış, hazırlıkların oluşturulacak bir çalışma grubu tarafından ikinci çalıştayda değerlendirilmesi planlanmıştır.

TF ÇEŞME ÇALIŞTAYI HAZIRLIK FAALİYETLERİ

TF Çalıştayı öncesi tüm çalışma grubu sorumlularına ve çalıştayı işleyişi ve programı hakkında bilgilendirme elmekleri gönderilmiştir.

Çalıştay sırasında kullanılacak dokümanların bütünlüğünü sağlamak üzere Farmakope Birimi tarafından tüm kullanılacak dokümanlar için format oluşturulmuştur. Çalışma usul ve esasları hakkında hazırlanan dokümanların hazırlanan standart format kapsamında uyumlaştırılmaları sağlanmıştır. Çalıştaya özel olarak imlek (Şekil 2) geliştirilmiş, T.C Sağlık Bakanlığı TİTCK imleği ile birlikte tüm dokümanlarda (Şekil 3) kullanılmıştır.

Tasarlanan imlek, rengini aziz şehitlerimizin kanından alan Türk Bayrağını içerir. Bayrağın çevresinde yer alan 16 yıldız tarihteki büyük Türk Devletlerini, ortadaki güneş Türkiye Cumhuriyetini simgeler. Sağ ve sol üst köşelerde Kurum imleğini içerir. Defne yaprağı ve havan ile eczacılığı, Türk mavisini çizgiler ise İzmir Çeşme'nin mavi denizini simgelemektedir.



Şekil 2. Türk Farmakopesi Çeşme Çalıştayı imleği



Şekil 3. TF Çalıştayı Çalışma doküman örnekleri

TF ÇEŞME ÇALIŞTAYI FAALİYETLERİ

TF hazırlık çalışmaları kapsamında TF Çalıştayı, 26–28 Ocak 2017 tarihleri arasında, İzmir'in Çeşme ilçesinde gerçekleştirilmiştir. Çalıştaya 21 üniversiteden iki yüzün üzerinde akademisyenin yanı sıra, ilaç endüstrisinden temsilciler ve TİTCK kurum çalışanları ile birlikte toplam üç yüz katılımcı (Resim 2) iştirak etmiştir.



Resim 2. TF Çeşme Çalıştayı katılımcıları

Çalıştay programı çerçevesinde; İdari Grup, Analitik Kimya, Biyokimya, Biyolojik-Biyoteknolojik Ürünler, Doğal Ürünler, Farmakoloji, Farmasötik Kimya, Farmasötik Teknoloji, Farmasötik Toksikoloji, Mikrobiyoloji, Tıbbi Cihazlar ve Gazlar Çalışma Grupları yanı sıra, yeni oluşturulan “Majistral Ürünler” ve “Radyofarmasi” Çalışma Grupları ile birlikte toplam 13 (on üç) Çalışma Grubu faaliyetlerini gerçekleştirmiştir.

TİTCK Analiz ve Kontrol Laboratuvarları Dairesi Başkanı Yücel Dener'in yaptığı açılış konuşmasının ardından Farmakope Birim Sorumlusu Dr. Filiz Koç, katılımcılara çalıştay gündemi ve TF 2016 Yılı Faaliyetleri hakkında bilgi veren bir sunum gerçekleştirmiştir. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Eczacılık Bilimleri Merkezi Öğretim Üyesi Prof.Dr. Yalçın Özkan Cumhuriyet öncesi ve Cumhuriyet dönemi farmakope çalışmalarını kapsayan bir sunum gerçekleştirmiştir. Program, Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Erhan Palaska'nın oturma başkanlığında, Aralık 2015 TF Kızılcahamam Çalıştayı'ndan Çeşme çalıştaya kadar geçen sürede 11 çalışma grubu tarafından yapılan TF hazırlıklarının sunulmasını içeren “TF Çalışma Grubu Sorumluları Değerlendirme Oturumu” ile devam etmiştir. Oturumda çalışma grupları tarafından 2016 yılında yapılan hazırlık çalışmaları sonucu gelinen aşama değerlendirilmiş olup, çalışma gruplarının 2017 yılına ait çalışma planları hakkında bilgi alışverişi sağlanmıştır. Öğleden sonra devam eden program çerçevesinde Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakognosi Anabilim Dalı Başkanı Prof.Dr. Gülçin Saltan İşcan'ın Türk Farmakope Ekleri ile Türk Farmakope Dergisi hakkındaki sunumu gerçekleştirmiştir. TF–Avrupa Farmakopesi Adaptasyonu çalışmalarında standart terimler, “TF Çalışmalarında Standart Terimler” ve “Avrupa Farmakopesi Standart Terim Önerileri” konularında Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Analitik Kimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Emirhan Nemutlu tarafından sunumlar gerçekleştirilmiştir.

Tamamlanan sunumlardan sonra grupların program akışında belirtildiği şekilde kendilerine ayrılmış olan salonlarda TF Standart Terimleri hakkındaki çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Her çalışma grubu terim çalışmalarını değerlendirmeleri sonrasında tüm katılımcılara değerlendirme toplantısında sunmak üzere sonuç raporları hazırlamış ve sunmuşlardır.

Çalıştayın ikinci günü sabah oturumu Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. İmran Vural'ın "TF Majistral Ürün Çalışmaları" konulu sunumu ile başlamıştır. Sunumun hemen ardından Kalite Yönetim ve AR-GE Laboratuvarları Birim Sorumlusu Bil. Uzm. Ecz. Ayşegül Demirtaş tarafından "Majistral Ürünlerde Kalite Kontrol Testleri" konulu sunumunu yapmıştır. Günün son iki sunumunda önce TITCK Analiz ve Kontrol Laboratuvarları Dairesi Başkanlığı, Tıbbi Cihaz Laboratuvarından Dr. Kim. Hakan Erdoğan tarafından "Türk Standartları Analizleri" konulu sunum gerçekleştirilmiştir. Takiben Ege Üniversitesi Su Ürünleri Fakültesi Öğretim Üyesi Prof. Dr. Haşmet Çağırğan, "TF-Türk Monografi" konulu sunumu kapsamında kendisinin geliştirmiş olduğu ve TF'nde yer alacak olan "Alabalıklar için Laktokokkozis Aşısı (inaktif)" isimli aşı konusunda katılımcılara bilgi sunmuştur.

Tamamlanan sunumlardan sonra tüm çalışma grupları, program akışında belirtildiği şekilde kendilerine ayrılmış olan salonlarda farmakopeye eklenmesi istenen konuların belirlenmesi konusunda çalışmalarını sürdürmüşlerdir. Yeni oluşturulan Majistral Ürünler Çalışma Grubu ise kendisine ayrılan çalışma salonunda Prof. Dr. Yalçın Özkan başkanlığında genel bir değerlendirme toplantısı yaparak çalışma takvimini oluşturmuş, TF 'ne eklenecek majistral ürün monografı ile ilgili çalışmalarına başlamışlardır.

Çalıştayda, çalışma grupları tarafından çalışmalarda EP 9.0, USP 39, BP 2016, JP 2009, IP 2014, CP 2015, Uluslararası Harmonizasyon Komitesi (ICH), Avrupa Sağlık Ajansı (EMA), Amerikan Gıda ve İlaç Kurumu (FDA), Dünya Sağlık Örgütü (WHO) dokümanları, Türk Dil Kurumu İlaç ve Eczacılık Terimleri Sözlüğü gibi kaynaklar kullanılmıştır. Çalışmalar sonunda tüm gruplarca, çalışmalarını sonrasında gerçekleştirmiş olduğu faaliyetler gün sonu değerlendirme toplantısında tüm katılımcılara sunulmuştur.

Çalışma gruplarının çalıştay faaliyetleri ve sunmuş oldukları raporlar aşağıda özetlenmiştir.

Analitik Kimya Çalışma Grubu tarafından TF'ne eklenmesi düşünülen konular olan analitik yöntem validasyonu Ağustos 2016'da, elektrokimyasal yöntemler Ocak 2017'de tamamlamış, biyosensörler konusunun Mart 2017'de, analitik yöntemlerin transferi, kiral bileşenlerin ayrılması ve analizi, filtre kâğıtları konularında hazırlık sürecinin Nisan 2017'ye kadar tamamlanması öngörülmüştür. Kemometri, elementel safsızlık analizi (bitmiş üründe ICH Q3C'ye göre), çözücü kalıntıları (bitmiş üründe ICH Q3C'ye göre), temizlik validasyonu (Farmasötik Teknoloji Çalışma Grubu'nun görüşü alınarak) konuları TF'nin bir sonraki sürümü için önerilmiştir. İncelenen standart terimler içinden 68 terime düzeltme önerilmiş, bazı terimlerin farklı bilimlerde farklı anlamları bulunduğu için, anlamlarının yanında parantez içerisinde ilgili bilim dalının belirtilmesi önerilmiştir [1].

Biyokimya Çalışma Grubu, kan bileşenleri (α -1 proteinaz inhibitörü gibi), genel hücre kültürü yöntemleri, sodyum dodesil sülfat-poliakrilamid jel elektroforezi (SDS-PAGE), gerçek zamanlı polimeraz zincir tepkimesi (PCR-RT), işaretleme blotting (batı, kuzey) yöntemleri, aminoasit dizilim analizi, afinite kromatografisi, rekombinant DNA teknolojisi, mikrodizi (microarray) gibi moleküler teknikleri içeren konuların TF'ne eklenmesini önermiştir. İncelenen standart terimler içinde 177 terime düzeltme önerilmiştir. Kızılcahamam çalıştayı sonrasında çevrilen 40 monograf dil açısından her ne kadar hızla gözden geçirilerek teslim edilmişse de sorumlu olunan kısımların ortak bir dil elde etmek amacıyla tekrar gözden geçirilmesi benimsenmiştir. Önerilen TF Standart Terimler Sözlüğü genel olarak değerlendirildiğinde, listenin sadece terimleri değil bazı cümle kalıplarını da içerdiği görülmüştür. Bu konuda bir ölçünleştirmenin sağlanması gerektiğine karar verilmiştir. Sağlıklı bir ortak karar almak ve kullanışlı bir terimler sözlüğü oluşturmak adına her gruptan en az bir temsilciden oluşan yeni bir Standart Terimler Sözlüğü Çalışma Grubu oluşturulması önerilmiştir [2].

Biyolojik ve Biyoteknolojik Ürünler Çalışma Grubu, sadece Türkiye’de ruhsat almış balık aşısı Laktokokkosis monografını incelemiş, laktokokkosis aşısının Avrupa standartlarında üretilmesi durumunda uygun olacağı ve bunun TF’ne eklenmesi durumunda farmakopenin Türkiye’ye özgü olabileceğini değerlendirmiştir. İncelenen Standart Terimler için 110 terim için düzeltme, 10 yeni terimin de listeye eklenmesi önerilmiştir [3].

Doğal Ürünler Çalışma Grubu tarafından, pirolizidin alkaloidleri, pestisitler, ağır metaller, mikrobiyolojik bulaşma ve drogların mikroskopik analizleri konularının eklenmesi önerilmiştir. Mikroskopik analizler, HPTLC analizleri, HPLC analizleri, GC/GC-MS analizleri, spektrofotometrik analizler, su miktar tayini, kurutmada kayıp, kül miktar tayini, yabancı madde tayini gibi analizlerde çalışmalar yapacak isimler belirlenmiştir. Geven, güzelavrat otu, kırmızıbiber, keçiboynuzu, alıç, çakşır, meyan, sarmaşık, ölmez çiçek, kudret narı, karadut, mersin, çörek otu, zeytin, kekik, gelincik, nar çekirdeği, ışgın, sumak, gül, tavşanmemesi, dağ çayı, çoban çökerten, kokulu yonca, gilaburu, hayıt, civanperçemi, aslanpençesi, adaçayı, sığırkuyruğu monograflarının gerekli çalışmaları tamamlanarak TF’ne eklenmesi önerilmiştir. İncelenen Standart Terimler içinde 60 terime düzeltme önerilmiş, gerekli görülmesi durumunda botanik terimlerin morfolojik ve/veya anatomik çizim ile desteklenmesi önerilmiştir [4].

Farmakoloji Çalışma Grubu tarafından eritropoetin derişik çözültisi (EP), gonadotropin–kronik (EP), gonadotropin–at serumu, veteriner kullanım için (EP), eritropoetin biyolojik tayinleri (USP), kronik gonadotropin (USP), kronik gonadotropin, enjeksiyonluk (USP), Ürofollitropin (EP), Follitropinler (EP) ve Follitropin derişik çözültisi (EP) monograflarının eklenmesi önerilmiştir. İncelenen Standart Terimler içinde 201 terime düzeltme önerilmiş, 1 yeni terim önerisinde bulunulmuştur. Bilimsel platformda kabul görmüş ve yaygın olarak kullanılmakta olan mesleki ve/veya latince terminolojinin değiştirilmemesi, standart terimlerin EP standart terimleri ile uyumlu olması, tüm çalışma gruplarından gelen değişiklik önerilerinin değerlendirilerek standart terimler sözlüğünün gözden geçirilerek güncellenmesi önerilmiştir [5].

Farmasötik Kimya Çalışma Grubu etken madde monograflarının yanısıra Türk ilaç piyasasında yer alan müstahzarlara ait monografların da Farmakope kapsamında değerlendirilmesini düşünmektedir. TF bölümlerinin yazım aşamasında geniş zaman kullanılması, Amerikan Farmakopesi’nde olup Avrupa Farmakopesi’nde yer almayan etken maddelerin TF’ne eklenmesi ve EP 9.0 sürümü incelenerek, 8.0 sürümünde olmayan genel yöntem ve etken madde monograflarının eklenmesi önerilmiştir. Daha sonraki aşamalarda ise hali hazırda EP esas alınarak yapılan çalışmaların dışında elemental analiz, antibiyotiklerin iyodometrik miktar tayini (USP), ilaç etken maddelerinde izomeri ve enantiyomerlerin ayrımı ve küçük açı X-ışını saçılması (Small Angle X-ray Scattering), (USP, JP) gibi eklenecek yeni bölüm ve monografların hazırlanması hedeflenmiştir. Standart terimler listesinde Farmasötik Kimya alanı ile ilgili terimler incelenmiş ve çeşitli kaynaklar kullanılarak 139 terim için öneride bulunulmuştur [6].

Farmasötik Teknoloji Çalışma Grubu tarafından TF Standart Terimler Sözlüğü gözden geçirilmiş ve sunulan önerilerin diğer grupların öneriyle birlikte değerlendirilerek, ortak bir terim sözlüğünün oluşturulmasının yararlı olacağı, ilerleyen süreçte oluşacak tüm terim öneri tekliflerinin farmakope birimine iletilmesinin uygun olacağı değerlendirilmiştir. TF Standart terimler sözlüğünde 137 adet düzeltme önerilmiştir [7].

Farmasötik Toksikoloji Çalışma Grubu tarafından incelenen standart terimler içinde 184 terime düzeltme önerilmiş, 97 yeni terim önerisinde bulunulmuştur. Grup sorumluları tarafından gruptan önerilen terim önerilerinin tekrar gözden geçirilmesi ve tüm gruplar için geçerli olan uygun bir terimler sözlüğünün oluşturulması önerilmiştir [8].

Mikrobiyoloji Çalışma Grubu tarafından antibiyotik miktar tayini konusunda EP 2.7.2 Agar Difüzyon Yöntemi'ne 4 adet etken madde eklenmesi (eritromisin, tobramisin, polimiksin B, limesilin (BP, Ek XIV A), Antibiyotik Miktar Tayini için 3 adet etken madde eklenmesi (eritromisin, tobramisin, apramisin (BP, Ek XIV A) önerilmiştir. Sterilite testi EP 2.6.1'e tıbbi cihaz ürünlerine yönelik sterilite testi, örnekleme yapılması gereken en az numune miktarı ve adetleri (USP, 71) eklenmesi önerilmiştir. İncelenen standart terimler içinde 53 adet terime düzeltme önerilmiş, 6 adet yeni terim önerisinde bulunulmuştur [9].

Radyofarmasi Çalışma Grubu tarafından EP'de yer almayan diğer radyofarmasötik monografları için diğer farmakopelere bakılıp eksik monografların eklenmesi, farmakopede yer alan tüm birimlerin Uluslararası Standart (SI) birimleri cinsinden gösterilmesi, şimdiye kadar yapılan çalışmalarda EP 8.0 sürümü esas alındığından EP 9.0 sürümüne göre güncelleme yapılması önerilmiştir. Radyofarmasötik ürünlerin bir grubunun hastanelerde hazırlanması nedeniyle İyi Radyofarmasi Uygulamaları (GRP) ve radyofarmasötikler açısından ilgili kılavuzun, radyoaktif atıklar yönetmelikliğinin ve radyoaktif etiketleme için ilgili kılavuzun dikkate alınması/atıfta bulunulması önerilmiştir. İncelenen standart terimler içinde 347 terime düzeltme önerilmiş, radyofarmasi ile ilgili 97 yeni terim önerisinde bulunulmuştur [10].

Tıbbi Cihazlar ve Gazlar Çalışma Grubu özütlenebilir renk parametresinin emilebilir cerrahi süturlar monografı içerisinde TF bünyesine eklenmesini önermiştir. Tıbbi Cihaz kapsamında bulunan ve TF'de yer alacak ürünler için biyoyuumluluk ve biyolojik yük ile ilgili testler (Örneğin TS EN ISO 10993 seri standardı) bulunmaktadır. Bu gibi biyolojik testlerin monograflar içerisinde ilgili bölümlere atıf yapılarak yönlendirilmesi ve ilgili gruplarla bu testlerin yapılması için istişarede bulunulması önerilmiştir. Avrupa Farmakopesi'nde emilebilir cerrahi ipliklerde bozunma testi yer almamaktadır. Polimerin uzun veya kısa süreli yıkımında kaybettiği kopma kuvvetinin önem arz etmesi nedeniyle, ISO 13781 (in vitro bozunma) standardı kullanılması önerilmiştir. Avrupa Farmakopesi'nde yer alan polivinil klorür (PVC), polietilen (PE), polipropilen (PP) torbalarda bulunan bazı katkı maddeler için (örn. dietilheksil ftalat) ince tabaka kromatografisi (İTK) gibi tayin yöntemleri kullanılmaktadır. TF'de katkı maddelerine ait tayin yöntemlerinin daha güncel hale getirilmesi; örneğin, İTK ile tayin edilen dietilheksil ftalat, moröttesi (UV), gaz kromatografisi (GC), gaz kromatografisi/kütle spektrometrisi (GC/MS) gibi daha modern yöntemlerle tayin edilmesi önerilmiştir. Kullanıma hazır şırıngalara ait Avrupa Farmakopesi'nde monograf bulunmadığı, kullanıma hazır şırıngalara ait fiziksel, kimyasal, mekanik ve biyolojik özelliklerin belirlenmesi için kalite kontrol testlerinin TF'ne eklenmesi önerilmiştir. İlaçların bulunduğu PP, PVC, PE torbalarda yapılan ve torbaların dış etkenlere (sıcaklık, basınç ve sızıntıya karşı dayanım) karşı direncini tespit eden yöntemler sınırlı olduğu, ilaçların bulunduğu PP, PVC PE torbalarda yapılan ve torbaların dış etkenlere karşı direncini tespit eden yöntemlerin genişletilmesi ve/veya iyileştirilmesi önerilmiştir. Cerrahi ipliklerde emilebilir ve emilemeyen gruplarda görünüş parametresi net bir şekilde yer almadığı (tanımlama bölümünde yer almaktadır), görünüş özelliklerinin ayrı bir parametre olarak eklenmesi gerektiği bildirilmiştir. İncelenen standart terimler içinde 21 terime düzeltme ile birlikte, TF Standart Terim Sözlüğü için uzaktan erişim imkânı olan bir veri tabanının oluşturulması önerilmiştir [11].

Majistral Ürünler Çalışma Grubu çalışmalarında EP 9.2, USP 39, NF 34, TF 1930, TF 1940, TF 1948, TF 1954, TF 1974, TF–I Avrupa Farmakopesi Adaptasyonu 2004 ve TF–II Avrupa Farmakopesi Adaptasyonu 2016 kaynaklarından faydalanmıştır. Majistral Ürünler Çalışma Grubu ilk toplantısında çalışma grupları için temel başlıklar belirlenmiştir. Çalışma Grubunun kendi içinde "Majistral Ürün Planlama (ÜP), Majistral Ürün Geliştirme (ÜG), Majistral Ürün Güvenliliği ve Etkileşim (BE), Majistral Ürün Tedavi Etkinliği (TE), Doğal Kaynaklı Ürünler (DK), Majistral Ürün Analizleri (ÜA), Majistral

Ürün İdari ve Teknik Destek (TD)” gibi bölümlere ayrılarak çalışmalarını daha etkin bir şekilde gerçekleştirebileceği düşünülmüştür. Çalışma gruplarında yer alacak kişiler belirlenmiş, ayrıca TF’nde yer alması düşünülen genel giriş kısmı için hazırlanan taslak incelenmiştir. “Majistral ürünlerle ilgili genel giriş kısmının incelenmesi, Türk Kodeksi (TK) 1930–1954’de, TF 1974’de, BP 2016’da, NF 33’te ve USP 39’da yer alan majistral formüllerin incelenmesi” gibi görev konuları ve görev alan üyeler belirlenmiştir [12].

Çalıştayı 3. Günü sabah oturumunda Prof.Dr. Yalçın Özkan’ın başkanlığını yaptığı “TF Çalışmalarında Belirlenen Stratejik Hedeflerin Sunumu” oturumu gerçekleştirilmiş, kısa dönemde aşağıdaki hedeflere ulaşılmasının amaçlandığı ifade edilmiştir.

1. Tıp Doktorlarının farmakope çalışmaları hakkındaki bilgilendirme eksiklerinin giderilebilmesi amacıyla; Üniversitelerden çalıştaya katılan öğretim üyelerimizin, öncelikle kendi üniversitelerinin Tıp Fakülteleri’nde seminer ve benzeri etkinlikler talep ederek farmakope, majistral ilaçlar ve bunların kullanım alanları hakkında kısa bilgiler vermelerinin önemi vurgulanmıştır. Majistral ilaçların daha fazla reçete edilebilmesi için, eczacıların majistral ilaçlar hazırlamadaki bilgi ve madde/malzeme eksikliklerinin giderilmesi gerektiği değerlendirilmiştir. Ayrıca konunun Türk Tabipler Birliği’ne de iletilerek onların uygun olabilecek bazı organizasyonlarına konuyu ilave edilebilmesi veya kitapçık halinde hazırlanarak tüm hekimlere dağıtılması,
2. TF Avrupa Farmakopesi Adaptasyonu çalışmalarının tamamlandığı; gerçekleştirilmesi gereken ilk hedef olan TF genel bölümünün hazırlık çalışmasının 2017 yılında tamamlanması,
3. Türk Farmakope Dergisi 2. Sayısının Temmuz 2017 tarihinde yayımlanması,
4. Çalışma Gruplarında belirlenen tüm standart terim çalışması verilerinin merkezi olarak değerlendirilmesi ve sonuç listenin TF çalışması içinde yer almasının sağlanması,
5. Çalışma grupları tarafından hazırlanan Genel Yöntem ve Monografların yer aldığı dosyaların Temmuz 2017 tarihine kadar son şekillerinin verilmesi,
6. Çalışma grupları tarafından yapılması ve TF’ne eklenmesini önerdikleri yöntem ve monograf öneri çalışmalarının Temmuz 2017 tarihine kadar tamamlanabileceklerin hızla Farmakope Birimine aktarılması amaçlanmıştır.

Verimli ve etkin bir şekilde yürütülen TF Çeşme Çalıştayı, sonuç bildirgesi [13] yayımlanmasından sonra sona ermiştir.

KAYNAKLAR

- [1] TF Analitik Kimya Çalışma Grubu Sonuç Raporu, Türk Farmakope Çalıştayı, 26-28 Ocak 2017, Çeşme.
- [2] TF Biyokimya Çalışma Grubu Sonuç Raporu, Türk Farmakope Çalıştayı, 26-28 Ocak 2017, Çeşme.
- [3] TF Biyolojik ve Biyoteknolojik Ürünler Çalışma Grubu Sonuç Raporu, Türk Farmakope Çalıştayı, 26-28 Ocak 2017, Çeşme.
- [4] TF Doğal Ürünler Çalışma Grubu Sonuç Raporu, Türk Farmakope Çalıştayı, 26-28 Ocak 2017, Çeşme.
- [5] TF Farmakoloji Çalışma Grubu Sonuç Raporu, Türk Farmakope Çalıştayı, 26-28 Ocak 2017, Çeşme.
- [6] TF Farmasötik Kimya Çalışma Grubu Sonuç Raporu, Türk Farmakope Çalıştayı, 26-28 Ocak 2017, Çeşme.
- [7] TF Farmasötik Teknoloji Çalışma Grubu Sonuç Raporu, Türk Farmakope Çalıştayı, 26-28 Ocak 2017, Çeşme.
- [8] TF Farmasötik Toksikoloji Çalışma Grubu Sonuç Raporu, Türk Farmakope Çalıştayı, 26-28 Ocak 2017, Çeşme.
- [9] TF Mikrobiyoloji Çalışma Grubu Sonuç Raporu, Türk Farmakope Çalıştayı, 26-28 Ocak 2017, Çeşme.
- [10] TF Radyofarmasi Çalışma Grubu Sonuç Raporu, Türk Farmakope Çalıştayı, 26-28 Ocak 2017, Çeşme.
- [11] TF Tıbbi Cihazlar Ve Gazlar Çalışma Grubu Sonuç Raporu, Türk Farmakope Çalıştayı, 26-28 Ocak 2017, Çeşme.
- [12] TF Majistral Ürünler Çalışma Grubu Sonuç Raporu, Türk Farmakope Çalıştayı, 26-28 Ocak 2017, Çeşme.
- [13] TF Çalıştayı Sonuç Bildirgesi, Türk Farmakope Çalıştayı, 26-28 Ocak 2017, Çeşme.



Türk Farmakope Dergisi 2017, 2 (1):124-132

© Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu 2017

ECZACILIKTA YAYGIN OLARAK KULLANILAN PİKTOGRAMLAR

Fatma Esra HASPOLAT*, Fatma ERDEM

Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Analiz ve Kalite Kontrol Laboratuvarları Farmakope Birimi, Sıhhiye-Ankara.

*e-mail: esra.haspolat@titck.gov.tr

ÖZET

Piktogram kelime anlamı olarak Türk Dil Kurumu İlaç ve Eczacılık Sözlüğünde “Ürün üzerinde yer alan ve ürünle ilgili herhangi bir özelliği görsel olarak ifade edilen şekil” olarak tanımlanmaktadır. Piktogramlar sembollerle yalın şekilde oluşturulan resimsel-yazı şekilleridir. Piktogram kelimesi Latince Pictus, (Resim) ve Yunanca Gramme, (Yazı) sözcüklerinin birleşmesiyle meydana gelmiştir. Buna göre tam olarak sözcük anlamı “resim-yazı” olarak ta tanımlanabilir. Piktogramlar neyin nerede bulunduğunu, ne amaca yönelik olduğunu gösteren, bir başka deyişle bir mekânın, eylemin, uyarının, yaptırımın, hizmetin insanlara ulaşabilmesini kolaylaştıran görsel işaretler veya işaret sistemleridir.

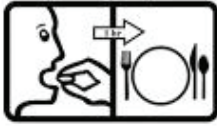








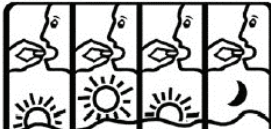
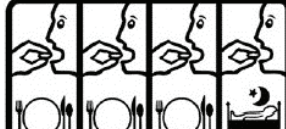


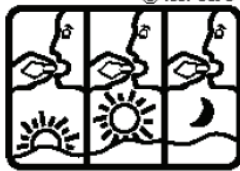
Anahtar kelimeler: Piktogram, ilaç, eczacılık


GİRİŞ

Piktogramlar hiç yazı kullanmadan ya da çok az sözle, ağırlıklı olarak görsel bir imge ile herkesin (değişik yaş, dil ve kültürden) kolayca zaman yitirmeden algılayabileceği bildirişim araçlarıdır. Bu nedenle günlük yaşamda kullanım alanları da bir o kadar yaygındır. Uluslararası taşımacılıkta, şehir içi ulaşımda, ticari alanda hizmet veren işyerlerinin çalışanları için aldığı güvenlik tedbirlerini belirtmede, trafik düzenini sağlayan işaretlerde, elektronik cihaz ve iş makinelerinin kullanımında, insanların yaşadığı sosyal çevrede bilgi vermek amacıyla, turizm sektörü ve haberleşmede, pazarlama alanında ürüne ait üretim ve tüketim bilgilerinde, yemek sektöründe, askeri ve sivil kuruluşlarda yoğun olarak kullanılır [1]. Piktogramların diğer bir kullanım alanı ise sağlık sektörüdür. Tıp ve Eczacılık terminolojisine uzak veya okuryazarlığı olmayan hastaların kullanması gereken ilaçlardan veya tıbbi cihazlardan tam anlamıyla yarar görüp, görmemesi üzerine oluşan endişeler nedeniyle hasta bilgilendirmesini ve etkin ilaç kullanımını artıracak çeşitli bilgi materyalleri geliştirme ihtiyacı doğmuştur [2]. Bu sebeple hasta bilgilendirmeye yönelik piktogramlar özellikle eczacılıkta sıklıkla kullanılır. Amerikan Farmakopesinde de 81 adet piktogramın bulunduğu bir kütüphane mevcuttur [3]. Böylece ilaç talimatları, önlemleri ve/veya uyarıları hastalara ve tüketicilere en basit şekilde standart grafik görüntüler olarak aktarılır.











Eczacılıkta yaygın olarak kullanılan piktogramlar aşağıda 3 başlık altında gruplandırılmıştır:







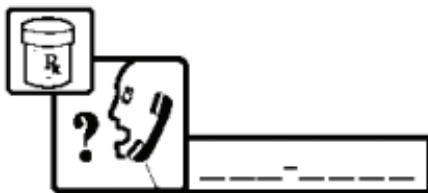
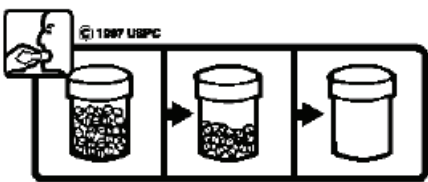




1. Kullanım Zamanı ve Sıklığı



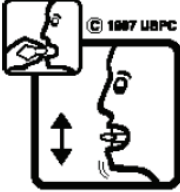






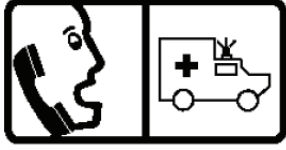


 <p>Yemeklerden 1 saat önce alınız</p>	 <p>Yemeklerden 1 saat sonra alınız</p>
 <p>Yemeklerden 2 saat sonra alınız</p>	 <p>Yemeklerden iki saat önce alınız</p>
 <p>Sabah alınız</p>	 <p>Günde üç kez yemeklerle alınız</p>
 <p>Günde iki kez yemeklerle alınız</p>	 <p>Günde iki kez alınız</p>
 <p>Yemeklerle birlikte alınız</p>	 <p>Günde dört kez alınız</p>
 <p>Günde dört kez yemeklerle birlikte ve yatmadan önce alınız</p>	 <p>Gece alınız</p>
 <p>Yemeklerle birlikte almayınız</p>	 <p>Günde üç kez alınız</p>









 <p>Yatarken almayınız</p>	
---	--

2. Dikkat Edilmesi Gerekenler




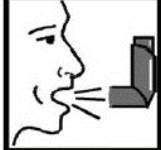

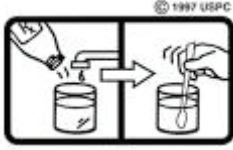


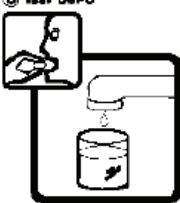
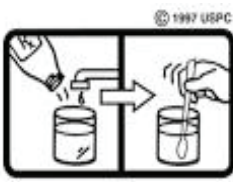


 <p>Buzdolabında saklayınız</p>	 <p>Hamilelikte kullanılmaz</p>
 <p>Etiketini okuyunuz</p>	 <p>Çalkalayınız</p>
 <p>Eğer bu ilaç kullanımı ile sersemlik hissi oluşursa taşıt kullanmayınız</p>	 <p>Nabzınızı kontrol ediniz</p>
 <p>Diğer ilaçları bu ilaç ile birlikte almayınız</p>	 <p>Tıbbi uyarı giyiniz</p>
 <p>Çocukların ulaşamayacağı yerde saklayınız</p>	 <p>Bol su içiniz</p>



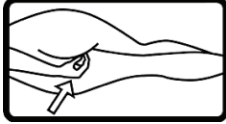




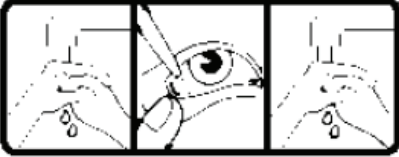

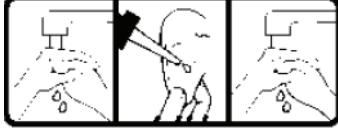

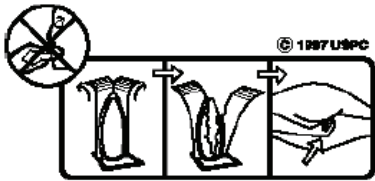
 <p>Alevlenebilir</p>	 <p>Bu ilacı kullanırken alkol tüketmeyiniz</p>
 <p>Isı veya güneş ışığına maruz bırakmayınız</p>	 <p>Emzirirken kullanmayınız</p>
 <p>Uyuşukluk/uyku hali yapabilir</p>	 <p>Yemeklerle birlikte almayınız</p>
 <p>Eğer sorunuz olursa bu numarayı arayınız</p>	 <p>Bitene kadar alınız</p>
 <p>Süt ya da diğer günlük ürünlerle kullanmayınız</p>	 <p>Başka herhangi bir ilaç kullanıyor musunuz?</p>
 <p>Tabletleri kırmayınız, ufalamayınız. Kapsülleri açmayınız</p>	 <p>Elleri yıkayınız</p>

 <p>© 1997 USPC</p> <p>Doktorunuzu arayınız</p>	 <p>© 1997 USPC</p> <p>Buzdolabında saklamayınız</p>
 <p>© 1997 USPC</p> <p>Çiğneyiniz</p>	 <p>© 1997 USPC</p> <p>Çalkalamayınız</p>
 <p>© 1997 USPC</p> <p>Sigara içmeyiniz</p>	 <p>© 1997 USPC</p> <p>Dondurmayınız</p>
 <p>© 1997 USPC</p> <p>İlacınızı başkaları ile paylaşmayınız</p>	 <p>© 1997 USPC</p> <p>Yutmayınız</p>
 <p>© 1997 USPC</p> <p>Ek tuz kullanmayınız</p>	 <p>© 1997 USPC</p> <p>Acil yardım alınız</p>
 <p>© 1997 USPC</p> <p>Akciğer/Solunum problemleri için</p>	 <p>© 1997 USPC</p> <p>Bu ilaç bebeklere verilmez</p>

 <p>Güneş ve ultraviyole ışıktan uzak durunuz</p>	 <p>Hipertansiyon için</p>
 <p>Bu ilaç çocuklara verilmez</p>	 <p>Diğer ilaçları bu ilaç ile kullanmayınız</p>
 <p>Mide/bağırsak problemleri için</p>	 <p>Zehir</p>
 <p>Baş ağrısı için</p>	 <p>Kalp problemleri için</p>

4. Uygulama Şekli

 <p>© 1987 USPC</p> <p>Ellerinizi yıkayınız, buruna damlatınız, tekrar ellerinizi yıkayınız</p>	 <p>© 1997 USPC</p> <p>Enjeksiyon</p>
 <p>Ağızdan alınız</p>	 <p>Solumlayınız</p>
 <p>© 1987 USPC</p> <p>Burun spreyi</p>	 <p>© 1987 USPC</p> <p>Su ile seyreltiniz</p>
 <p>© 1987 USPC</p> <p>Ek su içiniz</p>	 <p>© 1957 USPC</p> <p>Suda çözünüz</p>
 <p>© 1987 USPC</p> <p>Bir bardak su ile alınız</p>	 <p>© 1987 USPC</p> <p>Su ile seyreltiniz</p>
 <p>© 1987 USPC</p> <p>Süt ile alınız</p>	 <p>© 1987 USPC</p> <p>Dilaltında çözünüz</p>

 <p>Kulağa damlatınız</p>	 <p>Bu ilacı gargara olarak kullanınız</p>
 <p>Makattan uygulayınız</p>	 <p>Ağızdan şırınga ile uygulayınız</p>
 <p>Burundan damlatınız</p>	 <p>Vajinadan uygulayınız</p>
 <p>Alt göz kapağına damlatınız</p>	 <p>Ellerinizi yıkayınız, alt göz kapağına damlatınız, tekrar ellerinizi yıkayınız</p>
 <p>Ellerinizi yıkayınız, vajinadan uygulayınız, tekrar ellerinizi yıkayınız</p>	 <p>Ellerinizi yıkayınız, kulağa damlatınız, tekrar ellerinizi yıkayınız</p>
 <p>Ellerinizi yıkayınız, makattan uygulayınız, tekrar ellerinizi yıkayınız</p>	 <p>Rektum içine uygulamadan önce fitili folyosundan çıkarınız</p>

SONUÇ

Hastalıkların önlenmesinde, kontrol altına alınmasında veya tedavi edilmesi aşamasında ilaçların hasta tarafından doğru miktarda, doğru uygulama yoluyla, yeterli bilgilendirme edinerek kullanılması çok önemlidir. Bu amaca yardımcı olmak amacı ile yapılan çalışmalar sonucu ortaya çıkan ve eczacılıkta etkin şekilde kullanılan piktogramlar yönlendirme ve mesaj verme yoluyla ilaç kullanımını kolaylaştırmaktadır. Ayrıca daha düşük düzeyde okuma kabiliyeti olan hastalara ya da tıp ve eczacılık terminolojisine uzak olan hastalara önemli bilgileri aktarmada da özel bir öneme sahiptir. Bu şekilde hastanın ilacı etkin bir şekilde kullanması sağlanmış olup, yanlış kullanıma bağlı oluşacak sağlık problemleri önlenmiş ve ülke ekonomisinde genel harcamaların bir kısmını oluşturan sağlık harcamalarında da tasarruf yapılmış olacaktır.

KAYNAKLAR

- [1] Yıldızhan M. Günlük hayatta piktogram ve ikonların önemi ve kullanıcı üzerindeki etkileri, Yüksek Lisans Tezi, Haliç Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü, İstanbul. 2014
- [2] Montagne M. Pharmaceutical pictograms: A model for development and testing for comprehension and utility. *Social and Administrative Pharmacy* 2013; 9: 609-620
- [3] USP pictograms. 18.05 2017 tarihinde <http://www.usp.org/usp-healthcare-professionals/related-topics-resources/usp-pictograms/download-pictograms> adresinden erişildi.



YARARLI BİLGİ VE DOKÜMANLAR

Türk Farmakopesi Terimleri

Türk Farmakopesi 2017 farklı çalışma gruplarınca hazırlandığından terim birlikteliğinin sağlanması önem taşımaktadır. Türk Farmakopesi bünyesinde yer alacak yabancı dillerdeki terimlerin Türkçe karşılıklarının kullanılması amacıyla “Türk Farmakopesi Terimleri” çalışmaları başlatılmış ve yaklaşık 2000 terimin değerlendirilmesi yapılmıştır. Türk Farmakopesi Terimleri Sözlüğü'nün “A-C” harfleri ile başlayan terim grubu Tablo 1’de sunulmuştur. İleriki sayılarda yayımlanmaya devam edilecektir.

Tablo 1. Türk Farmakopesi Terimleri “A-C” harfleri ile başlayan terim grubu

TÜRK FARMAKOPESİ TERİMLERİ	
TERİM	KARŞILIK
abaxial	eksenden uzak taraf, eksen dışı
abdominal	karna ait
abnormal	normal olmayan, anormal
absence of escherichia coli	escherichia coli yokluğu
absorbable coated sponge	soğurulabilir 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
achenes	akenler
acicular	iğnemsî
acid value	asitlik değeri
acidify	asitlendirme
acidity	asitlik
acquisition	veri toplama

actinic light	kısa dalga boylu, parlak ışık
active immunasation	etkili bağışıklama
active pharmaceutical ingredient	etken madde
active substance	etken madde
actual exposure	gerçek maruziyet
adaxial	eksene bakan, eksene yakın olan tarafla ilgili
adjuvanted vaccine	adjuvanlanmış aşı
administration system	uygulama sistemi
adsorbed	yüzerik, yüzeye tutturulmuş
adsorption	yüzeeye tutunma
adulteration	katıştırma, tağşiş
adventitious root	ek kök
aerial part	topraküstü kısım
aerosol	gazda asıltı
agent	madde
agglomerated	yığılı, toplanmış
aggregate	küme, topak
agregat	topak
air-plug	hava tıkacı
air-tight	hava geçirmez
aliquot	bölüt, sıvı kısım
alkaline-earth	toprak alkali
alkalinity	baziklik
allow to stand	beklemeye bırakılır
almost white	beyazımsı
alternating with	almaşık olarak, seçenek olarak
ambient air	ortam havası
amide	amit
amorphous	amorf, şekilsiz
ampholyte	amfolit
amplitude	şiddet
analyser	analizör
anastomoses	ağızlaşma, birleştirici ara damarlar
and enantiomer	ve enantiyomeri
angular	açılı, köşeli
anhydrous	susuz
anion-suppresser column	anyon-baskılayıcı kolon

annular	halka şeklinde, halkalı
anomocytic	anomositik
antennary	uzantılı
anticlinal	çevreye dik, tabakaları yukarı doğru dış bükey olan, kemer
anticoagulant and preservative solution for blood	kanın pıhtılaşmasını önleyen ve koruyan çözelti
antimicrobial preservative	antimikrobiyal koruyucu
any impurity	herhangi bir safsızlık
any other impurity	herhangi bir diğer safsızlık
apparatus	aygıt, cihaz
apparent viscosity	görünür akma viskozitesi
appear	belirme/görünme
appearance	görünüm
application	uygulama
approximately	yaklaşık
aromatic odour	kokulu
articulated	eklemlili, boşumlu
assay	tayin
astringent taste	buruk tat
atomisation device	atomlaştırma yeri
attach/attached	ekli
attenuated	zayıflatılmış
authorised by the competent authority	yetkili birimlerce onaylanmış
auxiliary electrode	yardımcı elektrot
avoid repeated freezing and thawing.	tekrarlı olarak dondurup çözmekten sakınılır.
back ground	zemin
bark	kabuk
base- deactivated end capped	bazikle etkisizleştirilerek kapatılmış
baseline	temel seviye, başlangıç düzeyi, ana hat
batch	seri
bath additive	banyo katığı
be extrapolated to the origin	başlangıç noktasından çıkarsama
beaded	boncuklu
beak	gaga
beam	ışın
bearing	meyve veren, taşıyan
bee smoke paper	arı tütsü kağıdı
bee smoke stick	arı tütsü çubuğu

bee-hive dispersion	arı kovanı dispersiyonu
bee-hive gel	arı kovanı jeli
bee-hive solution	arı kovanı çözeltisi
bee-hive strip	arı kovanı şeridi
before use	kullanmadan önce
biantennar	iki almaçlı
bifurcate	ikiye çatallı
bilabiate	iki dudaklı
bioassay	biyotayin
bioburden	canlı mikroorganizma yükü
bioidentity	biyolojik tanımlama
biological reference preparation	biyolojik şahit ürün
biomarker	biyobelirteç
birefringence	çiftkırılım
bitter	acı
bitterness	acılık
blackish-brown	siyahımsı kahve
bladder	kese, mesane,
bladder irrigation	kese/mesane yıkama çözeltisi
blank	boş, karşılaştırma
blank test	boş karşılaştırma testi
blocking reagent	durdurucu reaktif
blunt	küt
boat	kayık
body cavity	vücut boşluğu
body mass	vücut kütlesi
body weight	vücut ağırlığı (bw)
boil gently	hafifçe kaynatılır
booster	bağışıklık güçlendirici
boot	kılıf
bordered pit	kenarlı geçit
bovine	sığır
branched	dallanmış
briefly triturate	kabaca ezme
bright light	parlak ışık
brittle	gevrek, kırılğan
broth	sıvı besiyeri

buccal film	yanakıçi film
buccal tablet	yanakıçi tablet
buffering agent	tamponlayıcı
bulk	son haline gelmemiş ürün, yığın
bulk and tapped density	yığın ve vurus yoğunluğu
bulk density	yığın yoğunluğu
bundle	demet
cachet	kaşe
cake	katılma
calculation of content	içerik hesabı
calf	dana/buzağı
calibrated	ölçülendirilmiş
calibration	ölçülölleme
calibrator	ölçülölleyici
calving	yavrulama
camphoraceous	kafurumsu
capillary	kılcal
capitate	baş şeklinde
caplet	kapsülömsü tablet
capsule	kapsül
capsule, hard	sert kapsül
capsule, soft	yumuşak kapsül
carbon dioxide-free water	karbon dioksitsiz su
carrier	taşıyıcı
carry out	uygulanır
carry out a blank titration	boş/karşılaştırma titrasyonu yapılır.
category	sınıf
cattle	büyükbaş
caustic	yakıcı
cautiously	dikkatle, dikkatli
cavities	oyuk, boşluk, kovuk, çukur
cell detachment	hücre sökülümü
cell line	hücre dizisi/hattı
cell strain	hücre dizisi
certified reference material (CRM)	sertifikalı şahit madde (CRM)
challenge test	koruyucu etkinlik testi
chamber	odacık

change	değişim, dönüşüm
channelled	oluklu, kanallı
characters	özellikler
charged variants	yüklü türler
chemical reference substance	kimyasal şahit madde
chewable capsule, soft	çignenebilir yumuşak kapsül
chewable tablet	çigneme tableti, çignenebilir tablet
chewable/dispersible tablet	çignenebilir/dağılılabılır tablet
chiral	kiral
chromofor	renkyapar
chromoforic	renkyapıcı
chromogenic	renk oluşturuçu
chromophore	renkveren
chronic	süreğen
classification	sınıflandırma
clavate	çomaksı
clear	berrak
clear supernatant liquid	üstteki berrak sıvı
cleft	yarık, çatlak
clevage	yarılma
closely	yakın, sıkı sıkı
cloud point	bulanıklık noktası
cloudy	bulanık
cluster	küme
cluster crystal	druz
coagulum	pihtı
coarse	kaba
coated granules	kaplı granül
coated tablet	kaplı tablet
collapsed	çökmüş
collar	tasma
collisional	çarpışma
collodion	kolodiyon
colouring matter	renklendirici madde
colourless	renksiz
columella	kolumela
combination	birleşim

combustion flask	yakma balonu
compensation	dengeleme
comparison	karşılaştırma
compartmented	bölmelendirilmiş
compensation liquid	dengeleme sıvısı
compensation solution	dengeleme çözeltisi
compensatory	dengeleyici, düzeltici
competent authority	yetkin birim
complement	tamamlayıcı
complementary	tamamlayıcı
completely soluble	tamamen çözünür
composed	oluşan
composite	bileşik
composition	bileşim
composition of fatty acids	yağ asitleri bileşimi
compressed lozenge	tablet pastil
concentrate and solvent for concentrate for oral spray, suspension	derişik ağızdan püskürtücü için çözücü ve derişik, katı asıltı
concentrate for concentrate for oral spray, suspension	derişik ağızdan püskürtücü için derişik, katı asıltı
concentrate for concentrate for solution for infusion	derişik infüzyonluk çözelti için derişik
concentrate for cutaneous solution	deri çözeltisi için derişik
concentrate for cutaneous spray, emulsion	deriye püskürtücü için derişik, sıvı asıltı
concentrate for dip emulsion	daldırma sıvı asıltısı için derişik
concentrate for dip solution	daldırma çözeltisi için derişik
concentrate for dip suspension	daldırma katı asıltısı için derişik
concentrate for dispersion for infusion	infüzyonluk dispersiyon için derişik
concentrate for emulsion for infusion	infüzyonluk sıvı asıltı için derişik
concentrate for gargle	gargara için derişik
concentrate for intravesical solution	mesane içi çözeltisi için derişik
concentrate for nebuliser solution	zerreleştirici çözelti için derişik
concentrate for oral solution	ağızdan çözelti için derişik
concentrate for oral suspension	ağızdan katı asıltı için derişik
concentrate for oral/rectal solution	ağızdan/makattan çözelti için derişik
concentrate for oromucosal solution	ağız mukozası çözeltisi için derişik
concentrate for peritoneal dialysis solution	peritonal diyaliz çözeltisi için derişik
concentrate for rectal solution	makattan çözelti için derişik
concentrate for solution for fish treatment	balık tedavisi için derişik çözelti
concentrate for solution for haemodialysis	hemodiyaliz çözeltisi için derişik

concentrate for solution for infusion	perfüzyonluk çözelti için derişik
concentrate for solution for injection	enjeksiyonluk çözelti için derişik
concentrate for solution for injection/infusion	infüzyonluk/enjeksiyonluk çözelti için derişik
concentrate for solution for intraocular irrigation	göziçi yıkama çözeltisi için derişik
concentrate for solution for intravesical use	mesaneîçi kullanım için çözeltilik derişik
concentrate for solution for peritoneal dialysis	karın zarı diyalizi çözeltisi için derişik
concentrate for spray emulsion	sıvı asıltı püskürtücü için derişik
concentrate for suspension for infusion	infüzyonluk katı asıltı için derişik
concentrate for suspension for injection	enjeksiyonluk katı asıltı için derişik
concentration	derişim
concomitant	eşlik eden
condensation products	yoğunlaştırma ürünleri
conductivity	iletkenlik
conical flask	erlen
conical flask with a ground-glass neck	şilifli erlen
conjugate	eşlenik, konjugat
connector	bağlantılayıcı
consistent	tutarlı, yeterli
constriction	daralma, sıkışıklık
contact activator	bağlantı etkinleştirici
contaminant	bulaşkan, kirletici
contamination	bulaşma, kirlenme
content	içerik
continuous-release intraruminal device	sürekli salım sağlayan rumen içi cihaz
conventional	geleneksel
conversion factor	dönüşüm faktörü
copiously	fazla miktarda, çok fazla
corrected	düzeltilmiş
correction factor	düzeltilme faktörü
correlation	bağıntı/ilintilendirme
correlation coefficient	bağıntı/ilintilendirme katsayısı
cortex	kabuk, korteks
coulometric	kulometrik
covering	örtü
covering trichome	örtü tüyü
crateriform	krater şeklinde
cream	krem

cremocarp	şizokarp
crenate	oymalı
criteria	ölçüt
critical micelle concentration	öbekleşme sınır derişimi
cross	çapraz, çaprazlama, enine, hibrit
crucible	kroze
crumpled	buruşuk
cryoprobe	dondurma sondası
crystal violet	kristal viyole, menekşe boyası, parlak menekşe
crystalline	kristal
cultured	kültürlenmiş, üretilmiş
cured	sertleştirilmiş, düzeltilmiş
curved	kıvrık
cutaneous	cilt, deri
cutaneous and nasal ointment	deri ve burun merhemi
cutaneous emulsion	deri sıvı asıltısı
cutaneous foam	deri köpüğü
cutaneous liquid	deriye uygulanan sıvı
cutaneous paste	deri patı
cutaneous patch	deri yaması
cutaneous powder	deri tozu
cutaneous solution	deri çözeltisi
cutaneous solution/concentrate for oromucosal solution	deri çözeltisi/derişik ağız mukoza çözeltisi
cutaneous sponge	ilaçlı deri sünger
cutaneous spray, emulsion	deriye püskürtücü, sıvı asıltı
cutaneous spray, ointment	deriye püskürtücü, merhem
cutaneous spray, powder	deriye püskürtücü, toz
cutaneous spray, solution	deriye püskürtücü, çözelti
cutaneous spray, suspension	deriye püskürtücü, katı asıltısı
cutaneous stick	deriye uygulama çubuğu
cutaneous suspension	deri katı asıltısı
cutaneous/ear drops suspension	deri/kulak damlası katı asıltısı
cutaneous/nasal ointment	deri/burun merhemi
cutaneous/oromucosal spray	deriye/ağız mukozasına püskürtücü
cutaneous/oromucosal/oral solution	deri/ağız mukozası/ağızdan çözelti
cytopathic	sitopatik



Türk Farmakope Dergisi 2017, 2 (1):142-146

© Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu 2017

BİLGİLENDİRMELER

Türkiye ilaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Ekonomik Değerlendirmeler ve Laboratuvar Hizmetleri Başkan Yardımcılığı, Analiz ve Kontrol Laboratuvarları Dairesi, Farmakope Birimi, Sıhhiye-Ankara

Türk Farmakopesi Çalışmaları

a. Türk Farmakopesi Çalıştayı-II

26-28 Ocak 2017 tarihinde Çeşme-İzmir'de Türk Farmakopesi 2. Çalıştayı gerçekleştirilmiştir (Resim 1-4).



Resim 1. Türk Farmakopesi 2. Çalıştayı açılışı

Bu çalıştayda mevcut olan Türk Farmakopesi Çalışma Grupları'na ilave olarak Majistral Ürünler Çalışma Grubu oluşturulmuştur.



Resim 2. Prof. Dr. Yalçın ÖZKAN'ın majistral ürünler çalışma grubu ile ilgili sunumundan



Resim 3. Türk Farmakopesi 2. Çalıştayı toplu fotoğraf

EDQM'in standart terimler sayfasında yer alan 1505 adet standart terimin Türkçe karşılığı oluşturuldu. Türkçe karşılığı hazırlanan bu standart terimler çalıştayda tüm üyelerle beraber tekrar gözden geçirildi.



Resim 4. Türk Farmakopesi çalışma grupları toplantısından

b. Uluslararası İlaç ve Eczacılık Kongresi (İVEK) 26-29 Nisan 2017 - İstanbul

Uluslararası İlaç ve Eczacılık Kongresi kapsamında 28 Nisan 2017'de, 3 numaralı salonda, 14:30-15:30 saatleri arasında gerçekleşen Ulusal Farmakope başlıklı oturumun oturum başkanlığını Prof. Dr. Yalçın ÖZKAN ve Prof. Dr. Erhan PALASKA yapmıştır. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Analiz ve Kontrol Laboratuvarı Daire Başkanı Kim. Yücel DENER sunumunda genel bilgiler verirken, Prof. Dr. Yalçın ÖZKAN "Ulusal Farmakope Tarihi", Farmakope Birim Sorumlusu Dr. Filiz KOÇ "Ulusal Farmakope Çalışmaları" ve Kalite Yönetim ve Arge Birimi Sorumlusu Bil. Uzm. Ecz. Ayşegül DEMİRTAŞ "Uluslararası Farmakope Çalışmaları" isimli sunumlarını gerçekleştirmişlerdir. Kongre boyunca Farmakope tanıtım alanını ziyaret eden katılımcılara Türk Farmakope Dergisi, Türk Farmakopesi ve yürütülen diğer faaliyetler ile ilgili bilgilendirme yapılmıştır (Resim 5-6).



Resim 5. Uluslararası İlaç ve Eczacılık Kongresi Türk Farmakopesi Tanıtım Alanı



Resim 6. Uluslararası İlaç ve Eczacılık Kongresi Ulusal Farmakope Oturumu

c. Türk Farmakopesi Uyumlaştırma Çalışması

2017'de hayata geçirilmesi planlanan Türk Farmakopesi hazırlık çalışmaları kapsamında 3-7 Mayıs 2017 tarihinde Ayaş-Ankara'da Türk Farmakopesi Uyumlaştırma Kampı düzenlenmiştir. Analiz ve Kontrol Laboratuvarları Daire Başkanı ve kurum personelinin 30 uzman, üniversitelerimizden 42 akademisyenin katılımıyla 5 gün süren toplantıda Türk Farmakopesinin son gözden geçirme ve değerlendirmesi yapılmıştır. Uyumlaştırma çalışması boyunca Analitik Kimya, Biyokimya, Biyolojik ve Biyoteknolojik Ürünler, Doğal Ürünler, Farmakoloji, Farmasötik Kimya, Farmasötik Teknoloji, Farmasötik Toksikoloji, Majistral Ürünler, Mikrobiyoloji, Radyofarmasi, ve Tıbbi Cihazlar ve Gazlar olmak üzere 12 grup aktif bir şekilde çalışmalarını sürdürmüştür (Resim 7-8).



Resim 7. Türk Farmakopesi Ayaş Uyumlaştırma Çalışması toplu fotoğraf



Resim 8. Türk Farmakopesi Ayaş Uyumlaştırma Çalışması genel fotoğraf

d. Türk Farmakopesi Ana Çalışma Grubu Olağan Genel Değerlendirme Toplantısı

Türk Farmakopesi Ana Çalışma Grubu 2017 yılının ilk olağan değerlendirme toplantısı 02.06.2017'de 24 katılımcı ile Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu merkez binasında gerçekleştirildi. Resim (9-10). Açılış konuşmasını Analiz ve Kontrol Laboratuvarları Dairesi Başkanı Yücel DENER'in yaptığı toplantıda Türk Farmakopesi faaliyetlerini anlatan sunum birim sorumlusu Filiz KOÇ tarafından yapıldı. Toplantıda hazırlıkları yaklaşık iki yıldır sürdürülen Türk Farmakopesi'nin nihai hali değerlendirilerek onaya sunuldu. Türk Farmakopesi ilerleme süreci, eklenmesi düşünülen/önerilen yeni monograflar, çalışma gruplarının yapılandırılması ve Türk Farmakope Dergisi 2017 yılı 2. Sayı için konu önerilerinin görüşe sunulduğu toplantı çalışma takviminin belirlenmesi sonrası sona erdi.



Resim 9. Türk Farmakopesi Ana Çalışma Grubu 2017 yılının ilk olağan değerlendirme toplantısı



Resim 10. Türk Farmakopesi Ana Çalışma Grubu 2017 yılının ilk olağan değerlendirme toplantısı



Türk Farmakope Dergisi 2017, 2 (1):147

© Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu 2017

*PLANLANAN TOPLANTI/ETKİNLİKLER

- “Türk Farmakopesi 2017” basımı faaliyetleri gerçekleştirilecektir.
- Türk Farmakopesi Çalışma Grubu toplantıları 2017 sonbahar döneminde gerçekleştirilecektir.
- 2. Türk Farmakopesi Çalıştayı Eylül-Ekim 2017’de gerçekleştirilecektir.

