

# İlaç Etkin Maddesi İçeren Sahte Ürünler

## Counterfeit Products Containing Medical Active Ingredients

Elif Esra KÜÇÜKİBRAHİMOĞLU,<sup>a</sup>  
Zeynep Aslı DURMAZ,<sup>b</sup>  
Neval BERBER,<sup>b</sup>  
Canan ERSOY,<sup>b</sup>  
Haluk İNCE,<sup>c</sup>  
Bedia KAYMAKÇIOĞLU,<sup>d</sup>  
Mahmut AŞIRDIZER,<sup>e</sup>  
Rezzan GÜLHAN<sup>a,c</sup>

<sup>a</sup>Tıbbi Farmakoloji AD,  
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
<sup>b</sup>Adli Tıp Kurumu Kimya İhtisas Dairesi,  
<sup>c</sup>Adli Tıp Kurumu,  
<sup>d</sup>Farmasötik Kimya AD,  
Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi,  
İstanbul,  
<sup>e</sup>Adli Tıp AD,  
Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Manisa

Geliş Tarihi/Received: 31.12.2012  
Kabul Tarihi/Accepted: 25.03.2013

*Bu çalışma, 21. Ulusal Farmakoloji Kongresi (19-22 Ekim 2011, Eskişehir)'nde ve 22. Uluslararası Adli Tıp Kongresi (05-08 Temmuz 2012, İstanbul)'nde poster olarak sunulmuştur.*

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Rezzan GÜLHAN  
Adli Tıp Kurumu, İstanbul,  
TÜRKİYE/TURKEY  
raker@marmara.edu.tr

**ÖZET Amaç:** Dünyada sahte ve kaçak ilaç ticareti illegal yollarla oldukça yaygın olarak yapılmaktadır. Bu ticaretin en önemli elemanları penil ereksiyon disfonksiyon bozukluğu tedavisinde kullanılan fosfodiesteraz tip 5 enzim inhibitörleri (FD5Eİ) ve zayıflama ürünleridir. Bu ürünler genellikle merdiven-altı laboratuvarlarda imal edilmekte ve uygunsuz koşullarda ambalajlanarak kullanıcıya ulaştırılmaktadırlar. Bu çalışmadaki amacımız Türkiye'de adli makamlarca ele geçirilmiş olan bu tür ürünleri incelemek ve konuya dikkat çekebilmektir. **Gereç ve Yöntemler:** Adli mercilerce ele geçirilerek Temmuz-Aralık 2011 tarihleri arasında Adli Tıp Kurumu'na incelenmek üzere gönderilen kapsül, tablet, krem gibi farmasötik formlar ve alkolsüz içecek olarak ele geçirilen ürünler arasında muhteviyatında FD5Eİ veya sibutramin tespit edilen ya da bu muhteviyattaki maddelerle birlikte satılırken yakalanan ürünler çalışmaya dâhil edilmiştir. **Bulgular:** On üç farmasötik preparatın 9'unda (%69,2) sildenafilafil, 3'ünde (%23,1) lokal anestetik madde, 1'inde (%7,7) sibutramin, 1 içecek maddesinde ise tiyosildenafilafil bulunmuştur. Ürünlerin tamamının sahte ürünler olduğu, ambalajları üzerinde Türkiye veya başka bir ülkeye ait Bakanlık ruhsatı, üretim ya da ithal izninin bulunmadığı belirlenmiştir. **Sonuç:** Tüm dünyada yaygın şekilde pazarlanan özellikle FD5Eİ ya da sibutramin gibi ürünler, ülkemizde de kaçak yollarla satılmakta olup, eksik ve yanlış içerik bilgisi, uygun olmayan imalat ve nakliye koşulları nedeniyle halk sağlığı açısından ciddi tehdit oluşturmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Sahte ilaçlar; sildenafilafil; sibutramin; ilaç toksisitesi; fosfodiesteraz 5 inhibitörleri

**ABSTRACT Objective:** Counterfeit and illegal drug trafficking is a worldwide problem. The most important substances of this trade include phosphodiesterase 5 enzyme inhibitors (PD5EI) which are used for the treatment of penil erection dysfunction, and weight loss products. These products are generally manufactured at clandestine laboratories and marketed under inappropriate conditions. The aim of this study was to examine these types of products, which have been seized by the judicial authorities in Turkey and to draw attention on the subject. **Material and Methods:** Products, non-alcoholic beverages and pharmaceutical compounds in the form of capsule, tablet or cream containing unlabeled sibutramine, PD5EI, and also products which were sold with these compounds seized by legal authorities and sent to the Council of Forensic Medicine for analysis between July-December 2011 were examined in this study. **Results:** The analysis of seized products revealed that 9 (69.2%) pharmaceutical compounds contained sildenafilafil, 3 (23.1%) contained local anesthetics, 1 (7.7%) contained sibutramine and beverages contained thiosildenafilafil. All of the products were counterfeit and they did not have a licence of production from legal authorities in Turkey or other countries, or import permission on their packages. **Conclusion:** Especially, PD5Is or weight loss products containing sibutramine which are widely marketed all over the world are also sold by illegal ways in our country, and because of inappropriate manufacturing and transport conditions, they cause a serious threat to public health.

**Key Words:** Counterfeit drugs; sildenafilafil; sibutramine; drug toxicity; phosphodiesterase 5 inhibitors

doi: 10.5336/medsci.2012-33031

Copyright © 2013 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2013;33(4):1158-65

Sahte ilaç pazarı ülkeden ülkeye değişiklik göstermekte ise de, bu ürünlerin ortak yanları merdiven-altı imalathanelerde üretilmeleri ve ambalajlanmaları, satışlarının ise eczane dışı yerlerde olması, dolayısıyla hiçbir kontrole tabii olmamalarıdır. Dünya Sağlık Örgütü'nün açıklamasına göre, bu tür ürünlerin ihtiva ettikleri etkin maddeler ve dozajlar etiket bilgilerinden farklı olabilmekte, hatta ürünler hiçbir etkin madde dahi içermeyebilmektedirler. Bu pazar devamlı büyümekte olup, yetkililer yeni piyasaya sürülen sahte ilaçları orijinallerinden ayırt etmenin gün geçtikçe daha da zorlaştığını bildirmektedirler. Sahte ya da kaçak ilaç kavramlarının dünya üzerinde tam bir açıklık kazanmamış olması ve bu konuda henüz bir konsensus oluşmaması nedeniyle, bu ilaçların sıklığı ile ilgili çalışmalarda tespit edilen sıklık oranları %1 ile %50 arasında geniş bir aralıkta yer almaktadır.<sup>1</sup> Bu kaçak pazarda cinsel uyarıcılar olarak bilinen fosfodiesteraz tip 5 enzim inhibitörleri (FD5Eİ) de yer almaktadır ki bu grup, Avrupa'daki kaçak ilaç piyasasında en sık istismar edilen ilaç grubudur.<sup>2</sup> Bu sıklığın sebebinin orijinallerinin yüksek maliyette olması ve kullanım endikasyonlarından kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu etkin maddelerle ilgili bir pazar stratejisi de; maddelerin sadece farmasötik preparatlar içerisinde değil, içecek gibi gıda maddelerinin içerisinde de istismar edilir hale gelmiş olmasıdır.<sup>3,4</sup> Bu da pazarın ne kadar geniş açılı olduğunun bir göstergesidir. Üstelik gıda maddeleri içerisinde piyasaya sürülen ve muhteviyatı tam olarak bilinmeyen bu maddeler her yaşta insanı ilgilendirmekte ve sağlık açısından daha ciddi risk teşkil edebilmektedir. Fosfodiesteraz inhibitörleriyle yarışan başka bir kaçak ilaç pazarı da, zayıflama maksatlı ürünlerin bulunduğu pazardır. Bu ürünler çoğunlukla tamamen ve sadece bitkisel madde karışımları gibi sunulmakta, içlerindeki ilaç etkin maddeleri ne reklamlarında ne de ambalaj bilgilerinde yer almaktadır. Halbuki, bu ürünler sibutramin başta olmak üzere fenfluramin, tiroid hormonları ya da kafein gibi zayıflamayı kolaylaştırıcı maddeleri ihtiva edebilmektedirler.<sup>5</sup> Muhteviyatları tam olarak bilinmeyen bu ürünlerin kullanılması ile kas güçsüzlükleri, elektrolit bozuklukları, pulmoner hi-

pertansiyon, akut psikoz, karaciğer hasarı, ani kardiyak ölümler gibi çok ciddi istenmeyen etkiler bildirilmiştir.<sup>5-7</sup> Yapılan bu çalışmada kaçak ve sahte ilaç pazarında büyük yer tutan, Türkiye'de ele geçirilen ve Adli Tıp Kurumu'nda analiz edilerek rapor düzenlenen FD5Eİ ve zayıflama ürünleri ele alınmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma için Adli Tıp Kurumu Bilimsel Araştırma Komisyonu'ndan gerekli izin alındıktan sonra, adli mercilerce ele geçirilerek Temmuz-Aralık 2011 tarihleri arasında Adli Tıp Kurumu'na, incelenerek rapor düzenlenmek üzere gönderilen kapsül, tablet, krem gibi farmasötik formlar ve alkolsüz içecek olarak ele geçirilen ürünlerden muhteviyatında cinsel uyarıcı (FD5Eİ) ya da sibutramin tespit edilen ya da bu muhteviyattaki maddelerle birlikte satılırken yakalanan ürünler çalışmaya dahil edilmiştir.

İlgili ürünler Adli Tıp Kurumu Kimya İhtisas Dairesi'nde analiz edilerek içerikleri belirlenmiştir. Ayrıca ürünlerin farmasötik özellikleri, kutular üzerindeki yazı ve resimler, ruhsatlı olup olmadıkları, analiz sonucu bulunan maddelerin ve dozajlarının ambalaj bilgileriyle uyumluluğu da incelenmiştir.

## BULGULAR:

Temmuz-Aralık 2011 tarihlerini kapsayan 6 aylık süre içerisinde Adli Tıp Kurumu Kimya İhtisas Dairesi'ne gönderilen 13 farmasötik preparatın 9'unda (%69,2) sildenafil, 3'ünde (%23,1) lokal anestezi madde, 1'inde (%7,7) sibutramin, 1 içecek maddesinde ise tiyosildenafil gaz kromatografisi kütle spektrometresi ve yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (GC/MS ve HPLC) ile yapılan analizler sonucu saptanmıştır (Tablo 1). Ürünlerin tamamının sahte ürünler olduğu, ambalajları üzerinde Türkiye ya da başka bir ülkeye ait Bakanlık ruhsatı ya da ithal izninin de bulunmadığı belirlenmiştir. Kimyasal ve fiziksel inceleme sonuçları Tablo 1'de gösterilmiştir.

Ürünlerin fiziksel incelemesine ait fotoğraflar Şekil 1-9'da yer almaktadır.

Tablo 1'de belirtilen 1-11 arası numaralı ürünler aynı anda birlikte yakalanan maddelerdir. Bu ürünlerden 1 ve 8 numaralı olanların ambalajlarında

**TABLO 1:** İncelenen ürünlerin fiziksel özellikleri ve kimyasal analiz bulguları.

No	Ürün ismi	Renk ve görünüş	Saptanan etkin madde	Saptanan etkin madde miktarı	Ambalajında yazan madde/dozaj	Son kullanma tarihi bilgisi
1	Max Man	Sarı yuvarlak tablet	Sildenafil	64 mg	Sildenafil 100 mg	(+)
2	Max Man2	Yeşil kapsül	Sildenafil	98 mg	(-)	(-)
3	Max Man2	Sarı oval tablet	Sildenafil	42 mg	(-)	(-)
4	Vega	Mavi baklava dilimi tablet	Sildenafil	97 mg	Sildenafil 100 mg	(+)
5	Levitra	Mavi baklava dilimi tablet	Sildenafil, tadalafil, diklofenak	*	Vardenafil 600 mg	(-)
6	Lacoste	Mavi baklava dilimi tablet	Sildenafil	119 mg	Sildenafil 120 mg	(+)
7	Cobra	Mavi üçgen tablet	Sildenafil	123 mg	Sildenafil 120 mg	(-)
8	(Arapça yazılmış)	Sarı yuvarlak tablet	Sildenafil	41 mg	(-)	(+)
9	Yohimbamim	Kırmızı sıvı	Lidokain, etanol	*	(-)	(-)
10	Viga super sprej	Renksiz sıvı	Lidokain, E vitamin	*	(-)	(+)
11	Eros Cream	Beyaz koyu kıvamlı krem	Lidokain	*	Lidokain	(+)
12	Livagra	Mavi baklava dilim tablet	Sildenafil	102 mg	Sildenafil 100 mg	(+)
13	Sprinter	Bordo renkli sıvı (içecek)	Tiyosildenafil	*	İçecek maddesine ait içerik	(+)
14	La Jiao Shou Shen	Turuncu-gri kapsül	Sibutramin	*	Bitkisel içerik bilgileri (Meksika kırmızı biberi, turuncu, guarana meyvesi, kitle sakızı)	(+)

\*: Miktar analizi yapılmamıştır.

Arapça yazılar, 2 numaralı ürünün ambalajında ise Çince yazılar dikkat çekmiştir. Adli dosyaların içeriğinden, toplu halde tarafımıza gönderilen bu ürünlerin satışları yapılırken adli mercilerce el konulduğu, 12 numaralı ürünün ise kişinin üzerinde bulunan 4 adet tableten ibaret olduğu anlaşılmaktadır.

On üç numarada yer alan ürünün beyaz plastik şişeler içinde paketlenmiş 250 ml bordo renkli, nahoş kokulu sıvıdan ibaret olduğu ve alkolsüz içecek adıyla satıldığı halde, içeriğinde tiyosildenafil saptandığı anlaşılmıştır. Adli dosyasının incelemesinde, imalatçısının Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığından ruhsat aldıktan sonra ürün imalatında değişiklik yaptığı, dolayısıyla ambalaj üzerlerinde belirtilmiş olan ruhsat bilgilerinin doğru olmadığı anlaşılmıştır. Alkolsüz içecek olarak pazarlanmasına rağmen şişe üzerinde yer alan ibarelerde de görüleceği üzere (Şekil 7, 8) “+18, ilk etkisini içtikten 30 dakika sonra gösterir” gibi cinsel uyarıcıya işaret eden ibarelerin bulunduğu, ayrıca Bakanlık izni ile üretilmiş olduğu ve Türk Gıda Kodeksine (Türk Gıda Kodeksi) uygun olduğunun belirtildiği fakat içeriğinde analizimiz sonucu bulunan tiyosildenafil etkin maddesinin yazılmamış olduğu belirlenmiştir.

On dört numaralı ürün olan La Jiao Shou Shen, 36 yaşında, yatağında ölü bulunan bir erkeğin kullanmakta olduğu bilinen zayıflama ürünüdür. Şahsın bundan başka epilepsi tedavisi için Tegretol® (karbamazepin) ve antidepresan olan Cipralax® (essitalopram) adlı ilaçları da incelenmek üzere tarafımıza gönderilmiş, fakat incelenen bu ürünlerin ruhsatlı ilaçlar olması ve analizlerinde ruhsatlarında belirtilen özellikleri dışında önemli bir ayrıntıya rastlanılmamış olması nedeniyle çalışmaya dahil edilmemiştir. Kişinin yapılan otopsisinde ölüme dalalet edebilecek herhangi bir majör bulguya rastlanılmamış, histopatoloji raporunda, akciğerlerinde ödem ve konjesyon, kalp, beyin, beyincik, beyin sapı, karaciğer, böbrek ve dalakta konjesyon izlendiği, ayrıca kan ve idrardan yapılan analizde sadece alkol ve uyuşturucu maddelere bakıldığı ve bu maddeler açısından herhangi bir pozitif bulgu saptanmadığı, şahsın kullandığı beyan edilen ilaçların ya da diğer madde taramalarının ise yapılmadığı anlaşılmıştır.

Tablo 1’de belirtilen ürünlerin yapılan fiziksel incelemesinde, 14 üründen 5’inin (%35) son kullanım tarihine ilişkin bilginin yer almadığı dikkat çekmiştir. Pazarlanan bu tür ürünlerde bu bilginin yer almaması ile birlikte, bazen de belirtilen son kulla-



RESİM 1-9: İncelenen ürünlere ait fotoğraflar.

(Renkli hali için Bkz. <http://tıpbilimleri.turkeyklinikleri.com>)

nım tarihlerinin, ürün henüz satılma aşamasındayken geçmiş olduğu görülebilmektedir. Fakat bu çalışmada yer alan ürünlerde bu duruma rastlanmamıştır.

Ürünlerin fiziksel incelemesine ait fotoğraflar Resim 1-9'da verilmiştir. Görüldüğü gibi ambalajlar üzerindeki ibareler ve resimler ürünün muhteviyatına ilişkin ipuçları vermektedir.

## SONUÇ VE TARTIŞMA

Dünyada en popüler olan ve illegal yollarla üretilip eczane dışı satışlarına en çok rastlanan ilaç etkin maddelerinden biri fosfodiesteraz tip 5 enzim in-

hibitörleridir (FD5Eİ).<sup>2</sup> Bu moleküller fosfodiesteraz-5 enzimini seçici olarak inhibe ederek siklik guanozin monofosfat (cGMP) seviyelerini yükseltir ve vazodilatasyona sebep olurlar, bu sebeple penil ereksiyon disfonksiyonu tedavisinde kullanılırlar. Son yıllarda sürekli olarak yeni sentez edilen analoglarının da asıl etkin maddelerle aynı inhibitör aktiviteyi sergiledikleri bilinmektedir.<sup>7</sup> Bu maddelerin Avrupa'da en sık istismar edilen kaçak ilaç grubu olmasının sebebinin, ilaç firmaları tarafından yüksek maliyetle satılan orjinallerinden çok daha uygun fiyatla satılmaları ve kullanım endikasyonlarından kaynaklandığı düşünülmektedir.<sup>2</sup>

Çalışmamıza dahil edilen ürünlerden 9'unun sildenafil içeren farmasötik formda hazırlandığı görülmektedir. Bunlardan 4 tanesi, orijinal ilaç olan ve dünyada kullanıcılar arasında en popüler olan Viagra®'ya benzer şekilde mavi renkte ve baklava dilimi şeklindedir. Max Man adındaki ürünün etiketinde 100 mg olarak belirtilmiş olmasına rağmen 64 mg etkin madde içerdiği tespit edilmiştir. Bahsi geçen 9 ürünün hiçbirinin Türkiye'de ya da başka bir ülkede alınmış ruhsatlarının olmaması, 4 ürünün üzerinde son kullanma tarihi ibarelerinin olmaması ve Levitra isimli üründe ise ambalaj bilgisi olarak vardenafil yazılmış olmasına rağmen sildenafil, tadalafil ve diklofenak içerdiğinin, vardenafil içermediğinin tespit edilmiş olması ürünlerin güvenilir olmadıklarının açık göstergesidir. Bu preparatların yanında ele geçirilmiş olan 2 adet sıvı madde ve sprey formundaki sıvı içerisinde de lokal anestezi bir madde olan lidokain tespit edilmiştir. Lidokain de yine aynı endikasyonda cinsel performansın devamı için tercih edilmektedir.<sup>8</sup>

Ülkemizdekine benzer bu yakalamalara çeşitli dünya devletlerinde global olarak rastlanmaktadır. Fransa'da 2005-2009 yılları arasında Viagra ismiyle yakalanan ürünlerin bir kısmı bu müstahzarın üreticisi olan Pfizer firmasına analiz için gönderilmiştir. Firmanın kendi laboratuvarlarında yapılan etkin madde araştırmasında, incelenen ürünler içerisinde olması gereken aktif madde miktarı %0-200 arasında değişen oranlarda bulunurken, bazı ürünlerde analog aktif maddeler ve beraberinde safsızlıklarda bulunmuştur. Macaristan'da ele geçirilen benzer bir üründe amfetamin saptanırken, İngiltere'de yakalanan aynı isimli başka bir üründe ise sildenafil sitrat, kafein ve laktoz saptanmış, ürünün uygun olmayan bir boya ile boyandığı tespit edilmiştir. Ayrıca bazı tabletleri boyamak için yazıcı mürekkebi kullanılmış olduğu fark edilmiştir.<sup>9</sup> Hollanda'da yapılan bir çalışmada, sildenafil içeren kaçak ürünler arasında en fazla rastlananın Kamagra isimli ürün olduğu anlaşılmış, imalatının ruhsatlı olarak Hindistan'da yapıldığı, fakat Avrupa Birliği ya da Amerika'da ruhsatı olmamasına rağmen satıldığı belirlenmiştir.<sup>10</sup> Amerika Birleşik Devletlerinde de, içlerinde Cialis (ruhsatlı tadalafil preparatı) ismi de bulunan farklı ürünler internet

üzerinden sipariş edilmiş, FDA tarafından yapılan analizlerinde, etkin madde miktarlarının geniş bir varyasyon gösterdiği belirlenmiştir. Ayrıca Cialis isimli olanlar üretici firma olan Lilly ilaç firmasına gönderilerek analiz edilmiş ve orijinal ürün olmadığı saptanmıştır.<sup>11</sup> İki ayrı çalışmada, cinsel zafiyet için kullanılan ve tamamen bitkisel içerikli olduğu ileri sürülerek pazarlanan ürünlerden 17 tanesi analiz edilmiş ve 8'inin sildenafil, tadalafil, vardenafil, tiyosildenafil, hidroksihomosildenafil ve tiyometisosildenafil gibi FD5E1 ve/veya analoglarını içerdiği tespit edilmiştir.<sup>12,13</sup>

Sahte ilaçlardaki en önemli tehlike, kullanıcı tarafından bilinmeyen etkin maddeleri ya da safsızlıkları, bilinmeyen dozlarda içermesi ve ciddi istenmeyen tesirlere hatta ölüme yol açabilme riskidir. Ayrıca muhteviyatlarındaki farklı etkin maddeler ilaç-ilaç etkileşimlerine sebep olabilmektedir. Üstelik gerçekten ne kullandığını bilmeden hastalanan kişinin tanısı da zorlaşmakta, hatta çoğu zaman mümkün olmamaktadır. Bazen de içinde yeterli dozda etkin madde olduğu düşünülen ilaç, hasta tarafından kendisine fayda vermediği şeklinde algılanmakta ve başka tedavi yöntemlerine başvurulabilmektedir.

Fosfodiesteraz inhibitörleri, erektil disfonksiyona eşlik eden hipertansiyon, dislipidemi, diyabet gibi birden fazla hastalığı olan kişilerde kullanıldığında, özellikle içeriği bilinmeden kullanıldığında fazladan bir risk faktörü teşkil etmektedir. Sahte ya da kaçak ürünler çok büyük sıklıkla internet üzerinden satılmaktadırlar. Tüm risklerine rağmen insanlar internette bu ürünleri almaya devam etmektedirler.

Bu maddelere erişimin daha kolay, yakalanma ihtimalinin daha az ve imalatının da daha kolay olması adına üreticiler tarafından geliştirilmiş yeni piyasaya sürme teknikleri de bulunmuştur. Bunlardan en yaygın olanı etkin maddelerin bitkisel ürünlerin ya da gıda maddelerinin içine karıştırılmalarıdır.<sup>14</sup> Böylece, nakil ya da satış yaparken yakalanan ürünlerin içeriği analiz yapılmadan anlaşılacak ve hatta analizler sırasında dahi şüphelenilmediği takdirde ilgili madde taramaları yapılmayabilecektir. Çalışmamızda yer alan içecek maddesinde de bir sildenafil analogu olan tiyosil-

denafil analiz edilmiş olması, bu pazar stratejisinin ülkemizde de uygulanmaya başlanmış olduğunun işaretidir. Nitekim, Adli Tıp Laboratuvarlarından önce bir gıda kontrol laboratuvarına gönderilen bu içeceklerin içerisinde sadece laktik asit fazlalığı tespit edilmiştir. İçeceğin içerisine karıştırılmış olan tiyosildenafil gibi FD5Eİ analoglarından 33 tanesi daha bitkisel karışımların ya da gıda maddelerinin içerisinden izole edildiği çeşitli çalışmalarda bildirilmektedir.<sup>15,16</sup> Kullanıcıların bir bölümü satın aldıkları ve kullandıkları ürün içerisinde hangi ilaç etkin maddelerinin olduğunu bilmemektedirler.<sup>17,18</sup> Bu ürünlerin kullanımları neticesinde istenmeyen etkiler ortaya çıkabilmektedir.<sup>4-6</sup> Aslında satın alınan ilacın sahte olduğunu anlamının ilk yolu ambalajının orjinalinden farklı özellikleri taşıması ve çıplak gözle dahi ayırdedilebilir mürekkep, kartma desen, hologram farkları mevcut olmasıdır.<sup>19</sup>

Gıda takviyeleri ve enerji içeceklerinin içerikleri ile ilgili her ülkenin kendi yasal düzenlemeleri mevcuttur. Türkiye’de bu düzenlemeler ve piyasadaki ürünlerin kontrolü Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı tarafından yapılmaktadır (Türk Gıda Kodeksi). Fakat bu ürünler, kontrolleri kolay maddeler değildir ve ilgili etkin maddelerin bulunabilmesi için sıkı denetimler yapılması, şikayete konu olmaları ve doğru laboratuvarlara gönderilmeleri gerekmektedir.

Çalışmamıza dahil edilen bir diğer ürün sibutramin içerikli zayıflama kapsülleridir. Sibutramin, zayıflatıcı amaçlı kullanılan ve çoğu kez ruhsatlı olmayan ürünlerin içerisinde piyasaya sürülebilen bir ilaç etkin maddesidir. İlaç olarak etkisini noradrenalin, serotonin ve dopamin geri alım inhibisyonu yaparak gösterir. Beden kitle indeksini ve insülin rezistansını azalttığı bilinmektedir.<sup>20</sup> 2005 yılında yapılan bir çalışmada zayıflama ürünü kullanan 17 kişinin çeşitli nedenlerle tıbbi yardım almak üzere sağlık kurumlarına müracaat ettiği bildirilmiştir.<sup>21</sup> Bu çalışmada hastalarda halsizlik, taşikardi, baş ağrısı, ajitasyon, arteriyel hipertansiyon, bulantı, kusma, dispne, uykusuzluk, sol göğüs ağrısı ve ateş, kreatinin kinaz yüksekliği saptanmıştır. Dört hastanın idrarında toksikolojik analiz neticesinde sibutramin metaboliti norsibutramin tespit

edilmiştir. Çin’de imal edilmiş bir bitkisel preparatta ise 32,7 mg sibutramin belirlenmiştir, bu miktar Almanya’da ruhsatlı sibutramin preparatının dozajının yaklaşık 2 katına denk gelmektedir.<sup>22</sup> Sibutramin, 2010 yılında Sağlık Bakanlığı İlaç Eczacılık Genel Müdürlüğü’nün kararı ile ilaç piyasalarından geri çekilmiş ve Türkiye’deki müstahzarlarının ruhsatı askıya alınmıştır. Bu kararın alınmasında, Avrupa İlaç Ajansı tarafından kardiyovasküler hastalıklarda risk oluşturması ve Avrupa Birliği üye ülkelerinde piyasadan toplatılmasının etkili olduğu belirtilmiştir. Fakat çalışmamızda yer alan preparat, sibutraminin Türkiye’de halen satışı yasal olmamasına rağmen, kullanıcıya ulaşabiliyor olduğunun delilidir.

Sildenafil örneğinde olduğu gibi zayıflama preparatları içerisindeki maddeler bazen asıl aktif maddenin türevleri ya da metabolitleri şeklinde de olabilmektedir. Genellikle kullanılan bu yan maddeler asıl etkin madde ile aynı etkililiği gösterebilir de istenmeyen etkileri ya da toksik etkileri ile ilgili yapılmış çalışma bulunmamakta, imalatçının insiyatifine kalmış bir rahatlıkla istenildiği miktarda karıştırılarak, yeni bir ürün imal edilebilmektedir. Sibutraminin aktif metabolitlerinden de, N-desmetil-sibutramin, N-bis-desmetil-sibutramin ve homosibutraminin bu amaç için kullanıldıkları ilk kez 2007 yılında Zou ve ark. tarafından rapor edilmiştir.<sup>23</sup> N-desmetil-sibutraminin analiz edildiği 1 olguda ürünün kullanımından 1 hafta sonra hastada reversibl akut psikoz geliştiği gözlemlenmiştir.<sup>5</sup>

Çalışmamızda yer alan bitkisel ürünün adli dosyasında; zayıflama amacıyla sadece bitkisel içerikli olduğu zannedilerek kullanımı sırasında yatağında ölü bulunan 36 yaşında genç bir erkeğin hikayesi bulunmaktadır. Söz konusu kişinin aynı zamanda epilepsi hastası olması ve beraberinde antiepileptik bir ilaç olan karbamazepin ve antidepressan essitalopramı kullanıyor olması da dosyanın diğer ayrıntılarıdır. Kişinin otopsisinde ölümü tetikleyen etken majör bir patoloji saptanmamıştır. Biyolojik örneklerinin kimyasal analizinde ise; ilaç etkin maddelerinin analizi yapılmamış, sadece alkol ve uyuşturucu-uyarıcı madde taramaları yapılmış ve sonuçlar negatif bulunmuştur. Bununla

beraber sibutraminin essitalopramla birlikte kullanımını sırasında serotonin sendromu (hipertermi, hiperrefleksi, myoklonus, hipertansiyon ve tedavi edilmezse ölüm) gelişebileceği bilinmektedir.<sup>24</sup> Ailesi ile birlikte yaşamayan bu kişinin ölmeden önce herhangi bir rahatsızlık tanımlayıp tanımlamadığına ilişkin bir işaret dosyasında bulunmamaktadır. Dolayısıyla kesin ölüm nedeni tespiti de yapılamamıştır.

İster zayıflama amacıyla satılsın, ister cinsel uyarıcı maksatlı satılsın, ne içerdiği bilinmeyen ve gelişigüzel kullanıma açık olan bu ürünlerin en büyük riski kullanıcıların ve sağlık çalışanlarının ne gibi etkilerle karşılaşacağını tahmin edememesi ve hastalanma durumunda tedavinin yönetilememesidir.

Türkiye’de Sağlık Bakanlığı da bu tehlikelere dikkati çekmiş, Bakanlıkça ruhsatlı/izinli bir ürünün formülasyonundan farklı bir terkibe sahip olarak (etkin madde miktarı eksik, fazla ya da hiç etkin madde içermeden veya farklı yardımcı madde içeren) üretilmiş/ithal edilmiş ürünü sahte ürün olarak tanımlamıştır. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu’nun internet sitesinde; “Sağlık Bakanlığının belirlediği fiyattan daha ucuza satılan ilaçlara, ayrıca kutunun üzerinde ve etiketinde silinti, kazıntı olup olmadığına ve son kullanım tarihlerinin değiştirilip değiştirilmediğine dikkat edilmesi gerektiğini, önceden satın alınan ilaç varsa karşılaştırma yapılarak dış ambalaj üzerindeki bilgiler kontrol edilmesinin önemli olduğu” vurgulanmıştır. Hastaların ilaçlarını kesinlikle eczanelerden temin etmeleri gerektiği, ilaçların internet üzerinden satışı yasal olmadığından internet sitelerinde ya da farklı kaynaklarda ilaç satışına rastlanması halinde Bakanlıkla iletişime geçilmesi ve söz konusu yerlerden kesinlikle ilaç satın alınmaması gerektiğini bildirmiştir. Ayrıca sahte ilaçların, etkisizlik, eksik tedavi, beklenmeyen yan tesirlere, zehirlenmelere hatta ölümlere neden olabileceğini belirtilerek, 2010 yılında yaptırılan gerekli ince-

leme ve/veya analizler sonucu sahte oldukları tespit edilen ürünlerin listesini açıklamıştır. Bu listede göre; Bakanlığın belirttiği 11 müstahzar isminden 8 tanesi sildenafil içerir. Bu ürünlerden 4’ünün farklı bir FD5Eİ içermesi gerekirken sildenafil içerdiği, 3’ünün eksik, 1’inin ise fazla dozajda olduğu tespit edilmiştir. Diğer 3 preparatın ise lokal anestetik madde içerdiği, bunlardan 1’inin eksik dozajda olduğu, diğer 2’sinin ise farklı bir etkin madde içerdiği bildirilmektedir. Ayrıca, yine Sağlık Bakanlığı tarafından 14.5.1928 tarihli ve 1262 sayılı İspençiyari ve Tıbbi Müstahzarlar Kanunu’na göre, Bakanlıktan ruhsat/izin alması gerekirken bu izini almadan, piyasada bulunan ilaçların “kaçak ilaç” kapsamında değerlendirildiği belirtilmiştir. 2010 yılında yakalanan ve Sağlık Bakanlığınca analiz ettirilen cinsel uyarıcı içerikli 47 ürünün tek başına veya tadalafille beraber sildenafil içerdiği, 15 ürünün farklı ilaç etkin maddelerinden oluştuğu ve 12 ürünün de zayıflama amaçlı bitkisel ürün tanıtımıyla pazarlanmasına rağmen hepsinin sibutramin içerdiği saptanmıştır.

Sonuç olarak, içeriği değişse de sahte ilaç pazarı tüm dünyada önemli bir problem olup, ciddi bir halk sağlığı sorunu teşkil etmektedir. Özellikle internet yoluyla satılan imal ve nakliye koşulları sağlıksız farmasötik preparatlar ve ürünler hedef kitlelere pazarlanmakta, ortaya çıkan önemli toksite vakalarının sebep ilişkisi çoğunlukla karanlıkta kalmakta ve tedaviye yön verilmekte zorlanılmaktadır. Bu sağlıksız ürünlerden korunmanın yollarından birisi, ilgili otoriteler tarafından daha sıkı denetimler yapılarak uygun cezai yaptırımlar olsa da, kullanıcılara gerekli uyarıların yapılarak kullanımının azaltılması ve farkındalığın artırılması daha akılcı görülen çözümlerdir.

### ***Teşekkür***

*Bu çalışmasının gerçekleştirilmesi için verdiği izin nedeniyle Adli Tıp Kurumu Başkanlığına teşekkür ederiz.*

## KAYNAKLAR

1. Newton PN, Green MD, Fernández FM, Day NP, White NJ. Counterfeit anti-infective drugs. *Lancet Infect Dis* 2006;6(9):602-13.
2. Jack A. Counterfeit medicines. Bitter pills. *BMJ* 2007;335(7630):1120-1.
3. Zou P, Oh SS, Hou P, Lowb MY, Koh HL. Simultaneous determination of synthetic phosphodiesterase-5 inhibitors found in a dietary supplement and pre-mixed bulk powders for dietary supplements using high-performance liquid chromatography with diode array detection and liquid chromatography electrospray ionization tandem mass spectrometry. *J Chromatogr A* 2006;1104(1-2):113-22.
4. Lin MC, Liu YC, Lin JH. Identification of a sildenafil analogue adulterated in two herbal food supplements. *J Food Drug Anal* 2006;14(3):260-4.
5. Yuen YP, Lai CK, Poon WT, Ng SW, Chan AY, Mak TW. Adulteration of over-the-counter slimming products with pharmaceutical analogues—an emerging threat. *Hong Kong Med J* 2007;13(3):216-20.
6. Lai V, Smith A, Thorburn D, Raman VS. Severe hepatic injury and adulterated Chinese medicines. *BMJ* 2006;332(7536):304-5.
7. Lau G, Lo DS, Yao YJ, Leong HT, Chan CL, Chu SS. A fatal case of hepatic failure possibly induced by nitrosufenfluramine: a case report. *Med Sci Law* 2004;44(3):252-63.
8. Berkovitch M, Keresteci AG, Koren G. Efficacy of prilocaine-lidocaine cream in treatment of premature ejaculation. *J Urol* 1995;154(4):1360-1.
9. Stecher VJ, Jackson G, Banks I, Arver S, Greenall W. Analysis of pharmaceuticals seized by authorities in the United Kingdom for suspicion of being counterfeit VIAGRA® (Sildenafil Citrate). *J Mens Health* 2010;7(3):321.
10. Venhuis BJ, Zomer G, de Kaste D. Structure elucidation of a novel synthetic thiono analogue of sildenafil detected in an alleged herbal aphrodisiac. *J Pharm Biomed Anal* 2008;13(46):814-7.
11. Catizone CA. Counterfeit drugs and states efforts to combat the problem. *J Pharm Pract* 2006;19(3):165-70.
12. Balayssac S, Trefi S, Gilard V, Malet-Martino M, Martino M, Delsuc MA. 2D and 3D DOSY (1)H NMR, a useful tool for analysis of complex mixtures: application to herbal drugs or dietary supplements for erectile dysfunction. *J Pharm Biomed Anal* 2008;50(4):602-12.
13. Sabucedo AJ, Gutierrez MA, Mueller KC, Bellissima BL, Hsu YL, Rose S, et al. Sex, lies and Viagra. *JAMA* 2004;291(5):560-2.
14. Balayssac S, Gilard V, Zedde C, Martino R, Malet-Martino M. Analysis of herbal dietary supplements for sexual performance enhancement: First characterization of propoxyphenyl-thiohydroxy homosildenafil and identification of sildenafil, thiosildenafil, phentolamine and tetrahydropalmatine as adulterants. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 2012;63:135-50.
15. Vaysse J, Gilard V, Balayssac S, Zedde C, Martino R, Malet-Martino M. Identification of a novel sildenafil analogue in an adulterated herbal supplement. *J Pharm Biomed Anal* 2012;59:58-66.
16. Toomey VM, Litzau JJ, Flurer CL. Isolation and structural characterization of two tadalafil analogs found in dietary supplements. *J Pharm Biomed Anal* 2012;59:50-7.
17. Moriyasu T, Shigeoka S, Kishimoto K, Ishikawa F, Nakajima J, Kamimura H, et al. [Identification system for Sildenafil in health foods]. *Yakugaku Zasshi* 2001;121(10):765-9.
18. Zhu X, Xiao S, Chen B, Zhang F, Yao S, Wan Z, et al. Simultaneous determination of sildenafil, vardenafil and tadalafil as forbidden components in natural dietary supplements for male sexual potency by high-performance liquid chromatography-electrospray ionization mass spectrometry. *J Chromatogr A* 2005;1066(1-2):89-95.
19. Kantarcı MN, Berber G, Kandemir E, Akın M. [Assessment of fake drug packages]. *Turkiye Klinikleri J Med Sci* 2012;32(1):146-56.
20. Fenkci S, Rota S, Sabir N, Fidan Yaylalı G, Sermez Y. [Effects of sibutramine on insulin resistance, metabolic parameters and abdominal fat Mass]. *Turkiye Klinikleri J Med Sci* 2007;27(4):501-7.
21. Müller D, Weinmann W, Hermanns-Clausen M. Chinese slimming capsules containing sibutramine sold over the Internet: a case series. *Dtsch Arztebl Int* 2009;106(13):218-22.
22. Jung J, Hermanns-Clausen M, Weinmann W. Anorectic sibutramine detected in a Chinese herbal drug for weight loss. *Forensic Sci Int* 2006;161(2-3):221-2.
23. Zou P, Oh SS, Kiang KH, Low MY, Bloodworth BC. Detection of sibutramine, its two metabolites and one analogue in a herbal product for weight loss by liquid chromatography triple quadrupole mass spectrometry and time-of-flight mass spectrometry. *Rapid Commun Mass Spectrom* 2007;21(4):614-8.
24. Sternbach H. The serotonin syndrome. *Am J Psychiatry* 1991;148(6):705-13.