





kaleme alınır. Ancak böylesi durumlarda makalelerin taktim edilmeden önce mutlaka bir dil redaksiyonundan geçirilmesi yararlı olur.

2. Makale stil'i her dergiye göre değişir. Esasen derginin bu özelliği, her sayısında yazarlara tarifname başlığı ile belirtilmiştir. Yazarların bu konuda dikkatli olmaları makalenin bu yönden de geri çevrilmesini önleyebilir.

3. Makalenin prezantasyonu özel bir önem taşır. Araştırmacı konusuna nasıl ve hangi bilinen ve yayımlanmış verilerden hareketle geldiğini ve hangi noksanı tamamlamak için araştırmasını planladığını açıkça vurgulamalıdır. Konusuna ve amacına varmak için izlediği bu yolları kesin ve açık bir şekilde ve ilgili referansları vererek özetlemelidir. Bu bölümde sergilenecek bilgileri okuyucuya geniş ve ayrıntılı bir şekilde aktarmakta son derece dikkatli olunmalıdır. Zira aynı yönde çalışan ve konuya ilgi duyan bilim adamları bunları gayet iyi bilirler. Makalenin başlığı da büyük önem taşır. Başlık bir bakıma araştırmacının yaptığı katkıya çok kısa bir özetli şekilde olmalıdır.

4. Metod ve materyel genelde çok açık bir şekilde yazılmalıdır. Yeni bir metod tanımlanması ise bu kısmın son derece detaylı yazılması gerekir. Bilinen metod veya metodlar kullanılmış ise bunlarında kısa bir tanımlanması yapıp mutlaka referans verilmelidir. Bu kısımda konu değişik deney modelleri ile inceleniyorsa bunlara ait kısa başlık verilmesi gerekir. Ancak bir kısım dergiler bunu birer ayrı paragraf şeklinde de isteyebilirler. Kullanılan maddelerin kaynağı ve sonuçlarda taktim edilen değerlerin neyi ifade ettikleri mutlaka belirtilmelidir. Ayrıca yapılan istatistiksel değerlendirmeler bu kısımda detaylı olarak verilmelidir.

5. Makalenin her kısmı ayrı önem taşır. Ancak sonuçların taktimi bunlar arasında belkide birinci derecede rol oynar. Bulgular gayet kesin ve geçerli grafik, tablo gibi özetler şeklinde verilebilir. Ancak her birinin anlamı legendlerde belirtilmeli mutlaka yapılan deney sayısını içermelidir. Matematiksel olarak hesaplanmış bir seri deney sonucu ile bu deneyler arasından birine ait bir trase veya başka bir ölçülen parametre taktim edildiğinde aralarında uyum olması son derece önemlidir.

6. Bir çok dergide çıkan makaleler basit ölçümleri içeren veriler şeklinde sergilenir. Gerek ülkemizde gerekse ülkemiz dışından inceleme için gönderilen bazı makalelerde, yazarların incelemedikleri bazı parametreleri site ederek kendi parametreleri ile karşılaştırıp tartışma cihetine gittiğine tanık olmaktadır. Bu nokta oldukça önemlidir. Araştırmacı kendi incelemeyeceği parametreler için fazla tartışma cihetine gitmemelidir. Bu durumda danışmanlar, incelenmeyen parametreleri bizzat sizinde yapmanızı istiyerek makaleyi geriye çevirebilir. Kuşkusuz laboratuvar olanaklarınızın elverdiği ölçüde konuya yönelmeniz ve bulduğunuz orjinaliteyi tanımlama cihetine gitmeniz gerekir. Ancak konu başka metodlarda incelenip sizin bulduklarınızı teyit eder veya reddeder nitelikte ise bunu da açıkça belirtmeniz ve ilgili referansı vermeniz gerekir. Bu bakımdan bulguların tartışılması ve literatür bilgileriyle donatılması oldukça deneyim isteyen bir konudur.

Hangi nedenle olursa olsun gün geçtikçe belirli konulara eğilen Türk Farmakologları dış yayınlardan kaçmamalıdır. Esasen bunun sevindirici sonuçlarına son yıllarda tanık olmaktadır.

Bu arada sizlere gelecek XI. Türk Farmakoloji Derneği Ulusal Kongresi için sevindirici bir haber vereceğim. Tüm farmakologların adlarını çok iyi bildikleri iki



seçkin bilim adamı kongremizi onurlandıracaklardır. Prof. David de Wied ve Prof. F.Robert Furchgott. Bildiğiniz gibi de Wied beyin fonksiyonlarında peptiderjik mekanizmalar üzerinde köklü katkıları bulunmuş büyük bir bilim adamıdır. Ayrıca 1966 yılında yayın yaşamına girmiş ünlü European Journal of Pharmacology'nin editörüdür. Furchgott reseptor-agonist ve antagonist etkileşmesindeki önemli katkıları ve 1980 li yıllarda keşfettiği EDRF ile bilim dünyasının bir numaralı adamıdır. Bu seçkin bilim adamlarını sizlere tanıtmak ve onları dinlemek olanağını elde ettiğimiz için yönetim kurulumuz gurur duymaktadır.

Bülten baskıya verileceği günlerde farmakoloji ailesini derinden üzen bir haberi almış bulunuyoruz. Derneđimizin en yaşlı üyesi ülkemizde farmakolojinin gelişmesi ve yerleşmesinde Akil Muhtar hocamızdan sonra büyük katkılarda bulunmuş Hocam, veli-i nimetim Prof. Dr. Reşat GARAN'ın vefatını derin üzüntü ile öğrenmiş bulunuyoruz. Onun farmakoloji bilim dalına olan katkıları kuşkusuz daha sonraki sayılarımızda dile getirilecektir. Deđerli ailesi, İstanbul Üniversitesi Tıp Fakóltesi Tedavi Kliniđi ve Farmakoloji Enstitüsünde yetiştirdiği öğrencileri ve tüm dernek üyelerimize baş sağlığı dilerim.

Sizleri içten saygı ve sevgilerimle selamlarım.

Prof. Dr. R. Kazım TÜRKER



Bültenimizin geçen sayısında hatırlayacağınız üzere, Prof. Dr. R. Kazım Türker tarafından kaleme alınan "Cantekin Olayı ve Alınacak Dersler" başlıklı makaleyi yayınlamıştık. Aşağıda ise, Prof. Dr. Süleyman Çelik tarafından kaleme alınan ve olayın özellikle ilaç firmalarıyla ilgili yönünü irdeleyen bir yazıyı bulacaksınız. Bu yazı, daha önce Cumhuriyet gazetesinin "Bilim ve Teknik" ekinde yayınlanmıştır.

## CANTEKİN OLAYI VE HASTANELERDE İLAÇ KULLANIMI

Prof. Dr. Süleyman ÇELİK

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi

ABD'deki bir üniversite hastanesinde yapılan bir araştırmanın sonuçlarının değerlendirilmesi aşamasında araştırmacıların, biri diğerine zıt iki farklı görüşe varmaları ve ortaya iki ayrı makale çıkması bilim dünyası ve kamuoyunda büyük yankı yaptı. Taraflar arasında ABD'de çalışan bir Türk bilim adamının (Prof. Dr. Erdem Cantekin) olması ve bunun haksızlığa uğramış olduğu kanısı, olaya yurdumuzda daha özel bir ilgi duyulmasına neden oldu. Literatüre "Cantekin olayı" olarak geçen bu olay dolayısıyla kamuoyunda bilim ahlakı ve ilaç firmalarının hastanelerdeki tanıtım çalışmaları tartışılmaya başlandı.

Bir giyim üreticisi veya otomobil üreticisi için amaç ürününü satarak kâr etmek olduğu gibi, ilaç üreticisinin amacı da kâr etmektir. Üstelik ilaç pahalı bir üründür. Yeni bir otomobil modeli geliştirmek birkaç tasarımı ve birkaç testi gerektirdiği halde, yeni bir ilacın geliştirilmesi 10-15 yıl süren ve milyarlarca mal olan birçok araştırmayı gerektirir. Bu nedenle ürününü satarak kâr etmesi ilaç üreticisinin en doğal hakkıdır. Öte yandan liberal ekonomide satış için tüketici kitleye yönelik tanıtım ve reklam en önemli faktördür. İlacın tüketicisi hastalardır. Hastalara ancak hekimler aracılığı ile erişilebilir. Bu nedenle ilaç endüstrisinde hekime ve hastanelere ilaç endüstrisinde hekime ve hastanelere ilaç alımındaki rolleri nedeniyle, eczacılara yönelik tanıtım ve reklam yapılır.

Çağdaş liberal devlet anlayışında tüketicinin korunması esastır. Doğrudan insan sağlığını ilgilendirmesi nedeniyle ilaçların tanıtım ve reklamları için daha özenli, daha sıkı önlemlere gereksinim vardır. ABD bu konuda en ileri önlemlerin alındığı ve uygulandığı bir ülkedir. Buna karşın ender de olsa, bazan kaçaklar olabilmektedir. Bu bakımdan olayın Amerika cephesini bırakarak bu vesileyle kendimize bakalım. Yurttaşımız Prof. Cantekin için de üzülmemize gerek yoktur. Kendisi zaten Amerikan vatandaşıdır. ABD bir göçmen ülkesi olduğu için orada, Avrupa'daki gibi ikinci sınıf yurttaş işlemleri söz konusu değildir. Üstelik, karşısındakiler tıp doktoru olmalarına rağmen, kökeni inşaat mühendisi olan sayın Cantekin'e Amerikan Tabipleri Birliği sahip çıkmıştır. Yazının yayımlandığı JAMA (Journal of American Medical Association) bilindiği gibi, Amerikan Tabipleri Birliği'nin bilimsel yayın organıdır. Birlik olaya, "Bir ilacın bir hastalığa iyi gelip gelmediğini doktor mu bilir inşaat mühendisi mi bilir?" gibi mesleki şovenizm ile yaklaşmamış, bilimsel dürüstlük ilkesine göre hareket etmiştir.

İlaçların tanıtımı yapılırken yanıltıcı bilgilendirme yapılmaması, doğruluk ve bilimsellikten uzaklaşılması, yararlı etkilerin abartılıp zararlı etkileri gözardı edilerek aşırı kullanımlarının önlenmesi için devletin alacağı önlemlerin yanında hastanelerce alınması gerekli bazı önlemler de vardır. Bu amaçla devletimizce alınmış olan önlemler (en son 7 Eylül 1990 tarihli Resmi Gazete'de yayımlanmış "Beşeri İspençiyari ve Tıbbi Mustahzarların Tıbbi Tanıtım Yönetmeliği") bazı eksiklikler olmakla birlikte, yeterli kabul edilebilir. Bu konudaki en büyük eksiklik, reçetesiz ilaç satışının önlenememesidir. Buna karşılık yurdumuzda, hastanelerce konuya ilişkin alınmış hiçbir önlem yoktur. Bu nedenle, eğer yurdumuzda ilaçlar akılcı kullanılmıyor, insanların sağlığını riske sokacak şekilde uygun-





suz kullanılıyorsa bunun baş sorumlusu biz, hastane çalışanlarıdır. Bu bakımdan önce çuvaldızı kendimize batıralım.

Koşe dönücülüğün yaşam biçimi kabul edildiği, her türlü avantacılık, üç kâğıtçılık ve hırsızlığın hoşgörüsü ile, en azından tepkisizlikle karşılandığı bir toplumda bilim veya meslek ahlakı, dürüstlük ya da meslek andı gibi soyut önlemlerle insanları çıkarılıktan uzaklaştırmak olanaksızdır. Buna ek olarak mezuniyet sonrası eğitim olanakları olmayan, ilaçlarla ilgili yenilikleri izleyebildikleri tek kaynakları ilaç firmalarının verdikleri dokümanlar olan kişilerden ilaçların rasyonel kullanılması beklenemez. Sorun ancak bilimsel kuralların geçerli olduğu demokratik bir yapılanma, bir organizasyonla çözülebilir.

### **Amerikan hastanelerinde kurallar...**

ABD'deki hastanelerde bu amacı sağlamak için oluşturulmuş organizasyonlar kısaca şunlardır:

1. Her hastanenin bir İlaç Formüler Kurulu vardır. Bu kurul hastanede kullanılacak ilaçları belirleyerek o hastaneye özel formüleri hazırlar. Formülerde olmayan ilaçları hekimler yazamaz. Formülerde olan ilaçları bile herkes dilediği gibi yazamaz. Çeşitli kısıtlamalar vardır. Bazı ilaçları sadece belirli uzmanlar veya şefler yazabilir. Formüler, yeni bilimsel verilerin ışığında sürekli değişir. Kurul toplantılarına kurul üyesi olmayanlar da girebilir. Oy hakları yoktur. fakat düşüncelerini serbestçe söyler, bazı ilaçların formülere alınmasını veya çıkarılmasını önerebilirler.

2. İlaç firmalarının temsilcileri hastanede serbestçe dolaşır diledikleri hekimlerle görüşebilirler. İlaçlarının tanıtımını sadece ayda bir kez, hastanedeki bir salonda kendilerine ayrılan standlarda, toplu olarak yapabilirler. İsteyen hekimler standları gezerek ilaçlar hakkında bilgi alırlar.

3. Bir ilaç firması temsilcisi bir hekimle özel olarak görüşmek istediğinde idareden izin almak zorundadır. Görüşme ancak hekimin ofisinde yapılabilir. Klinik, poliklinik ve hastane eczanesine kesinlikle giremezler. Hasta tabela veya reçetelerine bakamazlar.

4. Tedavi maliyeti daima göz önünde bulundurulur. Aynı etkiye sahip ilaçlar arasından en ucuzu tercih edilir.

5. Hekimler bir ilaç üzerinde araştırma yapacakları zaman doğrudan ilacın firması ile ilişki kurarak numune ilaç, doküman veya maddi katkı sağlayamazlar. Bu tür gereksinimler ancak hastane idaresi aracılığı ile karşılanabilir.

6. İlaçlar içinde antibiyotiklerin özel bir yeri vardır. Diğer ilaçlar uygun kullanılmadıkları takdirde genelde sadece uygulanan hastada zarar oluşturabilirler. Buna karşılık antibiyotiklerin uygunsuz kullanılmaları sadece uygulanan hastada değil, tüm toplumda zarar oluşturabilir. Çünkü gelişigüzel kullanıldıkları takdirde antibiyotiklere karşı bakterilerde direnç gelişir ve bu bakteriler enfeksiyona neden olduklarında ilaçlar etkisiz kalır. Bu nedenle her hastane özel bir antibiyotik politikası saptar. Yeni ve pahalı antibiyotiklerin kullanılmaları kısıtlanır. Bunlar ciddi enfeksiyonlar için saklanır. Antibiyotiklerin profilaksi (koruyucu) amacıyla nasıl kullanılacağı belirlenir vs.

### **Bizde ise kuralsızlıklar var**

Bizde bu tür kurallar olmadığı, politikalar saptanmadığı için hastanelerimizde tam bir başıboşluk, karmaşa egemendir. İlaç firmaları ile hekimlerin veya eczacıların ilişkilerini kısıtlayan veya düzenleyen hiçbir kural yoktur. Firmalar istedikleri gibi tanıtım yaparlar. Hekimler istedikleri ilaçları yazarlar. Bir ilaç firması tanıtım toplantısı adı altında kendi ilaçlarını çok yazan hekimleri 5 yıldızlı bir otelde bir hafta ağırlar. Bir diğeri yurtdışı geziye götürür. Batı da büyük skandallar doğuracak bu tür ilişkiler bizde olağan kabul edilmekte ve açıkça yapılmaktadır. Örneğin, bu yoldan yurtdışına gidecek kişi izin dilekçesine firmanın davet mektubunu ekleyerek idareye başvurabilmektedir. Kimse bunda bir sakınca görmemektedir. Bu arada ilaç firmalarına haksızlık etmemek için şunu da belirtmekte yarar vardır; tıbbi cihaz veya malzeme imal ve satıcıları ile de aynı ilişkiler söz konusudur.



Üniversite hastaneleri, askeri hastaneler, devlet hastaneleri SSK hastaneleri ve özel hastaneler dahil yurdumuzdaki tüm hastanelerde durum budur. Bazı tıp fakülteleri ve hastanelerde görevli, konunun önemini bilen bir grup arkadaş bu çarpıklığı düzeltmek, uygulamada bilimi ve aklı egemen kılmak için yıllardır uğraşmakta, kongre ve toplantılarda meseleyi anlatmaya çalışmaktadırlar. Fakat, ne yazık ki bir netice elde edememektedirler. Çünkü konuyu tüm hekimler benimsemedikçe sorunun çözümü olanaksızdır.

Bazı hekim arkadaşlar istedikleri ilaçları, hiçbir kısıntıya tabi olmaksızın, yazabilmelerini demokrasi gereği mesleki bir hak veya özgürlük kabul etmektedirler. Demokrasi, kuşkusuz insanların emirlerle kısıtlanarak yönetildiği bir rejim değildir. Fakat herkesin istediğini yapması, hiçbir kısıtlamaya tabi olmaması da değildir. Demokrasi insanların kendi kendilerini kısıtladıkları rejimdir. Bu nedenle demokrasinin ön koşulu özeleştirmedir. Örneğin ABD hastanelerindeki ilaç Formüller Kurulları tam bir demokratik forumdur. Burada hekimler kullanacakları ilaçları kendileri kısıtlamaktadırlar. Bu kurallar aynı zamanda sürekli eğitim işlevi görmektedir. Çünkü her hafta olağan olarak (gerektiğinde de olağanüstü) toplanıp formülere alınması istenilen yeni ilaçlarla ilgili önerileri görüşürler. Öneri sahibi görüşünü bilimsel olarak açıklar. Varsa karşıt görüşte olanlar da düşüncelerini bildirirler.

Toplantıya katılanlar, bu şekilde o ilaç hakkında yeni bilgiler edinmiş olurlar. En sonunda oylama yapılarak demokratik bir karar alınır. Demokrasiyi sindirememiş toplumlar, bu tür önlemlerin yukarıdan verilecek emirlerle alınmasını isterler. Fakat bu şekilde alınan önlemlerin uygulanma gücü fazla yoktur. Çünkü bu tür emirler esnek değildir, kolay değiştirilemez. Buna karşılık bilim çok hızlı ilerlemektedir. Dün harika denilen bir ilacın bir gün sonra çok ciddi yan tesirleri olduğu anlaşılmaktadır. Bu nedenle formüllerin kolayca değiştirilebilmeleri gerekir. Ayrıca zorla, emirle yaptırılan işler verimli olmaz. Bu da ancak her hastenenin kendi formüllerini hazırlamasıyla sağlanabilir.

Yurdumuzdaki bu başıboşluğun sonucunda, ilaçlar rasyonel kullanılmamakta ve aşırı ilaç kullanımına bağlı olarak birçok yan tesir ortaya çıkmaktadır. Antibiyotikler, kullanılmamaları gereken hastalıklarda kullanıldıkları için hayati tehlikenin söz konusu olduğu ciddi enfeksiyonlarda etkisiz kalmaktadırlar. Örneğin, bizde en çok satan ilk on ilaçtan 7 tanesi batıda çok az kullanılan yeni ve çok pahalı antibiyotiklerdir. Buna bağlı olarak antibiyotiklere en dirençli bakteriler bizde bulunmaktadır. Kuşkusuz ilaçların rasyonel kullanılmamasına neden olan başka bir çok faktör daha vardır. Bu yazıda değindiğimiz bunlardan biri fakat bence, en önemlisidir. Bu konuda daha fazla bilgi edinmek isteyenler aşağıdaki kaynaklardan yararlanabilirler.

## KAYNAKLAR

1. Çalangu, S. Eroğlu, L. Akalın, E. Gökşen, Y. Enğin, A. Araksoy, H. Salman, N. Dündar, V. Keskin, S. Hastanede antibiyotik Kullanım Politikası, ANKEM Derğisi, 4:324-348, 1990.

2. Çelik, S. Antimikrobik İlaçların Rasyonel Kullanımı, GATA Bülteni, 33:241-251, 1991.



Bültenimizin bu sayısından itibaren, yeni bir sayfa açıyoruz. Son yıllarda kullanımlarıyla tedavide yeni yaklaşımlar getirmiş, bir boşluğu doldurmuş ve/veya tedavi protokollerini değiştirmiş ilaçları sizlere tanıtmak istiyoruz. Bu sayımızda Doç. Dr. Mehmet Melli tarafından kaleme alınan ve mantar enfeksiyonlarının tedavisinde yeni bir yaklaşım getiren bir ilaç olan Flukonazol'u tanıtıcı bir yazıyı, aşağıdaki satırlarda bulacaksınız. Bu yaklaşımla kaleme alacağınız yazılarınızı bekliyoruz.



## TEDAVİDE YENİ YAKLAŞIMLAR

# FLUKONAZOL

**Doç. Dr. Mehmet MELLİ**

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı

Antifungal kemoterapide "Gold Standard" olarak kabul edilen amfoterisin B'nin; sadece intravenöz yolla kullanılabilmesi, nefrotoksitesi en fazla antibiyotiklerden birisi olması ve santral sinir sistemine geçişinin iyi olmaması nedeniyle sistemik enfeksiyona yolaçan birçok mantar cinsine ve kandidalara oldukça etken olan bu antibiyotiğin alternatiflerini arama çalışmaları yoğunlaşmıştır. Sentetik bir antifungal olan flusitozin ise, antifungal spektrumunun darlığı, etkinliğinin düşüklüğü ve etkilerine karşı çabuk direnç gelişebilmesi nedeniyle, tedavide tek başına değil fakat amfoterisin B'nin yan etkilerinden korunmak için, bahsedilen ilaçla kombine şekilde kullanılması önerilmektedir.

Imidazol türevi antifungal ilaçlardan bazılarının sistemik uygulamaya elverişli olmamaları nedeniyle, sadece lokal olarak dermatofitozların ve vajinal kandidiyazisin tedavisinde kullanılmışlardır. Bu gruptan mikonazol sadece parenteral uygulamaya elverişli olmasına karşılık, ketokonazol oral yolla kullanılabilirdiği için, sistemik mantar enfeksiyonlarının ve dermatofitozların tedavisinde sistemik olarak kullanım alanı bulmuş ve bu ilaçla ilgili bilgi birikimi olmuştur. Ketokonazolun antifungal spektrumu geniş olmasına karşılık birçok endikasyonda etkinliği amfoterisin B'den düşüktür. Bunun ötesinde amfoterisin B gibi santral sinir sistemine yeterli konsantrasyonda geçmemektedir. Ayrıca insidensi düşükde olsa, ciddi, ölümlü sonuçlanabilen hepatit yapabilmektedir. Bunun haricinde testosteron ve adrenal kortikosteroid sentezini doz bağımlı bir şekilde inhibe etmektedir.

Imidazoller azol halkasında iki azot atomu içermektedirler. Daha sonra sentez edilen triazololler ise azol halkasında üç azot atomu içermektedir. Triazol grubu anti fungal ilaçlardan Flukonazol, Itrakonazol ve Terkonazol bulunmaktadır. Triazol grubu içinde en fazla çalışma yapılan flukanazol, bazı özellikleri nedeni ile gerek diğer antifungallerden ve gerekse imidazol türevlerinden ayrılmaktadır. Flukanazol halen ülkemizde de pazarlanmış durumdadır.

Oral yolla kullanılan flukonazolun absorpsiyonu oldukça hızlı ve yüksek oranda olmaktadır. Ayrıca oral yolla ilaç kullanamayan hastalar için intravenöz kullanımı mümkündür. Normal böbrek fonksiyonu olan kişilerde, serum yarılanma ömrü yaklaşık 30 saat olduğu için günde tek doz



kullanılması yeterli olmaktadır. Diğer bütün antifungallerin aksine serebrospinal sıvıdaki konsantrasyonu serum konsantrasyonunun % 80 nine kadar çıkabilmektedir. Bu özelliği nedeni ile, şu an için fungal menenjitlerde sistemik yolla kullanılacak tek ilaç olma özelliğini korumaktadır. Bilindiği gibi, amfoterisin B nin serebrospinal sıvıya geçişi iyi olmadığı için fungal menenjitlerde intratekal yolla kullanılması önerilmektedir. Toksik etkileri açısından da flukanazol, kendisinden önce geliştirilen imidazol türevi antifungallere göre farklılık göstermektedir. Ketakonazol kullanımında görülen adrenal ve testiküler steroidogenezisin inhibisyonunun, flukanazolun önerilen dozlarında oluşmadığı bildirilmiştir. Bilindiği gibi, azol türevi antifungaller, duyarlı funguslarda sitokrom P 450 aktivitesini inhibe ederek ergosterol biyosentezini bozmaktadırlar. Hernekadar insan sitokrom P 450 sistemine afiniteleri, funguslardakilere göre çok düşük olsa da ketokonazol kullanımıyla ciddi ilaç etkileşmeleri olduğu bildirilmiştir. Flukonazol kullanımında bu tür etkileşmelerin, fenitoin kan düzeylerini artırmalarının haricinde, daha az görüldüğü bildirilmiştir. Yalnız flukonazolunda seyrek de olsa hepatit oluşturduğu bildirilmiştir.

Yapılan çalışmalarda, flukonazol sistemik enfeksiyona yolağan birçok mantar türüne karşı in vitro etkinlik göstermiştir. Serebrospinal sıvıya geçişinin iyi olması nedeni ile özellikle AIDS li hastalarda oluşan fungal menenjitlerde flukonazol tedavisine büyük umutlar bağlanmıştır. Yalnız kriptokokkal menenjitli hastalarda amfoterisin B ile yapılan kontrollü çalışmalarda gerek tedaviye cevap ve gerekse mortalite oranları birbirinden pek farklı bulunmamıştır. Bu nedenle eldeki mevcut bilgilere göre, flukonazolu en azından kriptokokkal menenjit tedavisinde en etkili tedavi yaklaşımı olarak değerlendirmek mümkün değildir. Yalnız kriptokokkal menenjitlerde relapsları önlemek için flukonazolle yapılan idame tedavisi, amfoterisin B ile yapılan göre anlamlı olarak başarılı bulunmuştur. Koksidioidal menenjitte ise flukonazol tam bir iyileşme sağlamasa dahi oral yolla devamlı idame tedavisinde kullanılarak iyi sonuçlar alınmasını sağlamıştır. Oldukça yüksek oranda mortaliteye neden olan bu tür menenjitlerde flukonazol tedavisi umut verici görülmektedir.

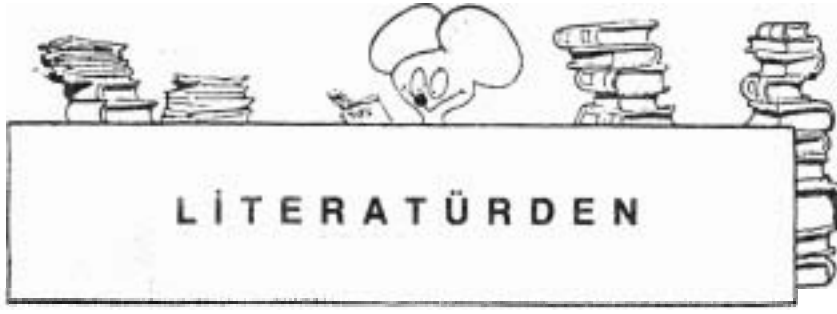
Bahsedilen durumların haricinde sistemik mantar enfeksiyonlarında flukonazolle kısıtlı sayıda çalışma yapılmıştır. Flukonazolün bir diğer kullanım endikasyonu ise kandida enfeksiyonlarıdır. Oral veya özofajiyal kandidiyaziste etkili olmasının ötesinde vajinal kandidiyaziste de etkili bulunmuştur. Bahsedilen endikasyonda çeşitli seçenekler bulunmasına rağmen, 150 mg lık doz ile diğer tedaviler oranında klinik ve mikolojik iyileşme sağlamaktadır.

Flukonazol, oral yolla kullanılabilmesi, eliminasyon yarı ömrünün uzunluğu nedeni ile günde bir defa kullanılmasının yeterli olması ve mevcut antifungaller içinde santral sinir sistemine terapötik konsantrasyonlarda geçebilmesi nedeni ile, tedavide problem yaratan ve çoğu zaman devamlı idame tedavisi gerektiren fungal menenjitlerde amfoterisin B nin ciddi bir alternatifi gibi gözükmektedir. Ayrıca kullanımının kolaylığı ve toksik etkilerinin halihazırda kullanılan ilaçlara göre düşüklüğü nedeni ile kandida enfeksiyonlarında tercih edilen bir ilaç gibi görülmektedir. Şu an kısıtlı sayıda yapılan kontrollü klinik çalışmalar, ileriki yıllarda, flukonazolün diğer mantar enfeksiyonlarında kullanılışıyla ilgili ayrıntılı bilgilerin oluşmasına yolaçacaktır.

Yalnız Flukonazol pahalı bir ilaç olduğu için, tedavide fayda/fiyat oranının gözönüne alınması ve belirtilen spesifik endikasyonlarda kullanılması, buna karşılık diğer mantar enfeksiyonlarında aynı kür oranını sağlayan ve daha ucuz tedaviye olanak sağlayan ilaçların tercih edilmesi rasyonel bir yaklaşım olur.







# ANF SALIVERİLMESİNİN EDRF TARAFINDAN MODÜLASYONU

Dr. Oğuzhan YILDIZ

G.A.T.A. ve As. Tıp Fak. Tıbbi Farmakoloji ABD.

American Journal of Physiology'de yayınlanan bir makede, EDRF (Endothelium Derived Relaxig Factor) inhibitörlerinin izole sıçan atriyumundan ANF (Atrial Natriuretic Factor) saliverilmesi üzerindeki modülatör etkisine dair bir çalışma yer almaktadır.

Atrial kardiyositlerden saliverilen ANF, renin-anjiotensin sistemini inhibe eder ve diürezis, natriürezis gibi etkileri vardır. ANF saliverilmesi için, atriyal distansiyonun esas stimulus olduğu kabul edilmekle birlikte, saliverilmesini etkileyen lokal faktörler hakkında yeterli bilgi yoktur. EDRF'nin adrenerjik nörotransmisyonu ve renin saliverilmesini inhibe edici özellikleri bildirildiğinden, EDRF'nin vasküler düz kas dışındaki yapılarda da modülatör rol oynayabileceği düşünülmüştür. Atrial kan damarlarının yapısında bulunan endotel, EDRF saliverilmesinin esas kaynağıdır. Ayrıca, endokard yapıcı ve orijin olarak endotele çok yakındır ve endotele benzer şekilde altında bulunan kardiyositlerin fonksiyonunu etkileyebilir.

Bu çalışmada, dokunun (sıçan atriyonu) elektriksel stimülasyonu ile atriyopeptid saliverilmesinde frekansa bağımlı artış gözlenmiştir. Endoteli uzaklaştırıcı etkisi gibi, endokardi uzaklaştırıcı etkisi de gözlenen saponinle ön işleminden sonra, ANF saliverilmesinin arttığı saptanmıştır. Metilen mevisi, oksihemoglobin ve hidrokinon gibi değişik mekanizmalarla EDRF etkisini inhibe eden maddeler, ANF'nin bazal saliverilmesini arttırmışlardır. Indometasin uygulanmasının ANF saliverilmesini değiştirmemesi ise, endojen prostoglandinlerin bu olayda rolü olmadığını göstermektedir.

Sonuç olarak, intraatriyal kan damarları endotelinden ve/veya endokarddan saliverilen EDRF benzeri bir faktör, ANF saliverilmesini modüle etmektedir. EDRF inhibitörlerinin, bu çalışmada olduğu gibi, herhangi bir kimyasal veya fiziksel stimulusun bulunmadığı deneysel şartlarda, ANF'ü arttırıcı etkisi, ANF saliverilmesi üzerinde bu faktörün tonik inhibe edici bir etkisi olduğunu göstermektedir.

Am. J. Physiol. 1990, 259, H 982-H 986.



# BİLİMSEL TOPLANTILAR



23-27 June 1992

7th International Catecholamine Symposium, Amsterdam, The Netherland. (Information: Conference Service, Free University de Boelelaan 1105, 1081 HV Amsterdam, The Netherlands.)

24-26 June 1992

The Role of Serotonin in Psychiatric Disorders, Cantres, France. (Information: Mrs Martine Dehaye, Centre de Recherche Pierre Fabre, 17 avenue Jean Moulin, 81100 Castres, France. Tel: +33 63 35 66 29.)

24-26 June 1992

The Biology and Pharmacotherapy of Manic- Depressive Disorders: From Molecular Theories to Clinical Practice, Copenhagen, Denmark. (Organizing Committee, Dept of Pharmacology, University of Copenhagen, 20 Juliane Maries Vej, DK-2100 Copenhagen Ø, Denmark.)

28 June-2 July 1992

XVIIIth Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologicum Congress, Nice, France. (Information: Organizing Secretariat, XVIIIth CINP Congress, c/o ACROPOLIS, 1 esplanade Kennedy, 06300 Nice, France, Tel: +33 93 92 80 71. Fax: +33 93 92 80 85.) Registration by 29 November 1991, Abstracts by 30 November 1991.

2-4 July 1992

Second International Congress on Ethnopharmacology, Uppsala Sweden. (Information: Swedish Academy of Pharmaceutical Sciences. PO Box 1136, S-111 81 Stockholm, Sweden. Tel: +46 8 24 50 85. Fax: +46 8 20 55 11.)

10 July 1992

Neuropharmacology of 5-Hydroxytryptamine Receptors, Dublin, Ireland. (Dr. M. J. Rowan, Dept of Pharmacology and Therapeutics, Trinity College. Dublin 2, Ireland).

12-17 July 1992

Third International Conference on Alzheimer's Disease and Related Disorders, Padova, Italy. (Information: P. Zatta, CNR-UNIT, Dipartimento di Biologia, Via Trieste 75, 35131 Padova, Italy. Tel: +39 49 8286361. Fax: +39 49 8286359.)

20-22 July 1992

4th International Symposium on Pharmacology of Cerebral Ischemia, Marburg, FRG. (Prof. J. Kriegstein, Institut für Pharmakologie und Toxikologie, Philipps-Universität, Ketzerbach 63, D-3550 Marburg, FRG.)

26-31 July 1992

4th International Conference on Prostaglandin and Related Compounds, Montreal, Canada. (Coplaner Congres Inc. 511, Place D'Armes, Suite 600, Montreal, Quebec H2Y 2W7 CANADA.)

18-22 August 1992

Transmembrane Signalling in the Immune System: A Biophysical Approach Debrecen, Hungary, (Organizing Committee of the Signal Symposium, Debrecen,92 Department of Biophysies, University Medical School of Debrecen H,4012 Debrecen, P.O. Box 3, Hungary Phone/fax: 36,52,12623).

1-5 September 1992

Epilepsy Europe, Glasow, UK. (Epilepsy Europe 1992, The Conference Dept, The Medicine Group, 62 Stert Street, Abingdon OX14 3UQ, UK.)

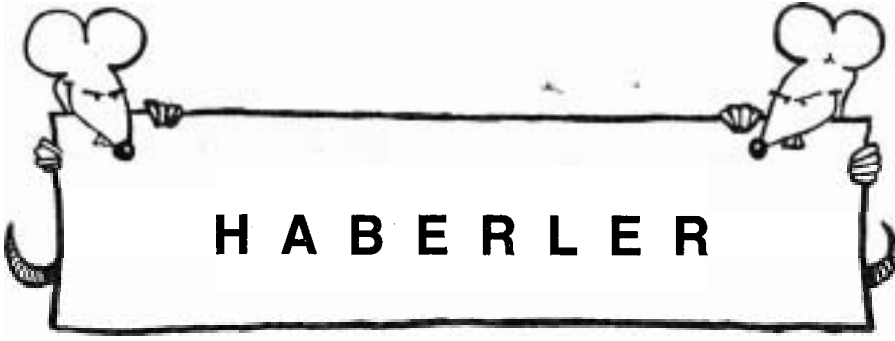
15-18 September 1992

2nd International Symposium on Serotonin from Cell Biology to Pharmacology and Therapeutics, Houston, USA. (Giovanni Lorenzini Medical Foundation, c/o Dr. M. G. Horning, Baylor College of Medicine, Room 826 E. One Baylor Plaza, Houston, TX 77030, USA.)

24-29 Ekim 1992

XI. Ulusal Biyokimya Kongresi, Kemer-Antalya, Türkiye. (Dr. Hamdi Ögüş Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, 06100 - ANKARA, Tel : 4,324 58 85).





## HABERLER

- Farmakolojiye araştırıcı ve hoca olarak uzun yıllar değerli hizmetlerde bulunan, bu bilim dalında uluslararası düzeyde pek çok katkılarda bulunmuş Hocamız ve en yaşlı üyemiz Prof. Dr. Reşat GARAN'ı kaybetmenin derin üzüntüsü içindeyiz. Değerli ailesine, yâkınlarına ve üyelerimize baş sağlığı dileriz.
- Ülkemizde Diabetes Mellitus alanında yapılmış olan çalışmalara verilen "Lilly - Mustafa Nevzat 1992 Diabetoloji Ödülü" Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalından Doç. Dr. Yusuf Sarioğlu, Arş. Gör. Dr. Tijen Utkan ve Yrd. Doç. Dr. Nihat Zafer Utkan tarafından ortaklaşa yürütölen "Deneysel Diyabet Oluşturulmuş Köpeklerin Çeşitli Damar Yataklarında Vasküler Düz Kas Fonksiyonlarının ve Kontraktıl Cevapları Üzerinde EDRF'nin Rolünün Araştırılması" başlıkla çalışmaya verilmiştir. Bu ödölden dolayı arkadaşlarımızı kutlar, başarılarının devamını dileriz.
- Türk Farmakoloji Derneğinin bundan sonra belirli aralarla yapmayı planladığı eğitim simpozyumlarının ilki, Anadolu Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalındaki arkadaşlarımızın büyük katkılarıyla ve Ankara, İstanbul, Bursa, Eskişehir'deki üyelerimizin katılımlarıyla bahsedilen fakültenin Meşelik Kampüsü'nde 24 Nisan 1992 tarihinde yapılmıştır. Bu simpozyumda Radyoaktif Maddelerin Farmakolojik ve Fizyolojik Çalışmalarda kullanılışlarıyla ilgili ayrıntılı bilgiler, bizzat bu konuda tecrübesi olan konuşmacılar tarafından konuya ilgi duyan ve bu konularda çalışmak isteyen araştırmacılara aktarılmış ve konuyla ilgili ayrıntılı tartışmalar yapılmıştır. Bildiğiniz gibi, aynı simpozyum yakın yörelerdeki üyelerimizde faydalanabilmesi için 18 Mayıs 1992 tarihinde Samsun'da 19 Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde tekrarlanacaktır. Gerek simpozyumun düzenlenmesinde ve gerekse sosyal etkinliklerde mükemmel evsahipliği yapan başta Sayın Dekan Prof. Dr. Esat ERENOğLU olmak üzere Anadolu Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalındaki tüm arkadaşlarımıza çok teşekkür ederiz. Ayrıca tüm konuşmacılara ve özellikle camiamız dışından katılarak Radyasyon Biyolojisi hakkında ayrıntılı bilgiler veren ODTÜ. Biyoteknoloji Enstitüsü Öğretim Üyesi Prof. Dr. Vasıf HASIRCI'ya çok teşekkür ederiz.

### TÜRK FARMAKOLOJİ DERNEğİ BÜLTENİ

Türk Farmakoloji Derneği Yayını

#### Sahibi

Prof. Dr. Kazım TÜRKER

#### Sorumlu Yayın Müdürü

Doç. Dr. Mehmet MELLİ

#### Yayın Kurulu

Prof. Dr. Meral TUNCER

Prof. Dr. Sevim Ercan

Prof. Dr. Melih ALTAN

Doç. Dr. Mehmet MELLİ

Doç. Dr. Nurettin ABACIOğLU

Dr. Eyüp Sabri AKARSU

#### Teknik Kurul

Dr. Mehmet UğUR

Uzm. Ecz. Tanju ÖZÇELİKAY

Dr. Ersin YARIş

Dr. Sami EREN

Ecz. Bahar TUNÇTAN

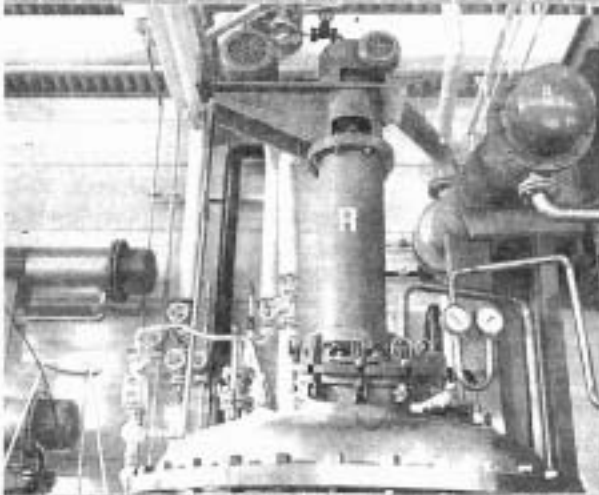
Bültende yayımlanan yazaların sorumluluğu, yazarlarına aittir.

Bülten, ücretsiz olarak, Türk Farmakoloji Derneği üyelerine gönderilir.





# FAKO



İLAC VE  
İLAC HAMMADDELERİ  
ÜRETİMİNDE  
ÖNDER KURULUŞ



*fako*

FAKO İLAÇLARI A.Ş.

