

TÜRK FARMAKOLOJİ DERNEĞİ BÜLTENİ

Sayı : 46

İki ayda bir yayınlanır

KASIM 1997

İÇİNDEKİLER

1. Önsöz
3. Farmakolojik Uygunlamlarda Nonlinear Regresyonu Özeti Bir Yaklaşım
8. Literatürden
9. Bilimsel Toplantılar
10. Yurtdışı Yayınlar Listesi

Saygıdeğer Meslektaşlarım,

Bu yazımı herhalde hep birlikte, XIV. Kongre'de okuyacağız. İki yıl üst üste toplantı yapılmasına rağmen, bu ayın başlarında katılım 300 rakamını geçmişti. Bu katılımdan ve paylaşımından memnun olduğumu herhalde ifade etmem gereklidir. Problemlerimizi, daha geniş bir zaman içinde Tekirova'da tartışmak ve fikir alışverişinde bulunmak olanağımız olacak. Kongre programında yine bir "İş Toplantısı" bulunuyor.

Bu geçen zamanda bana intikal eden önemli bilgileri aktarmak istiyorum. En son aldığım bilgilerden bir tanesi "Uzmanlık Tüzüğü" ile ilgili. Duyduğuma göre Sayın Bakan, taslağı Danıştay'dan geri almış ve ne yapacağı hakkında fazla bir bilgi sahibi değiliz. Umudumuz bunun uzun sürmemesi ve bazı pozitif gelişimlerin kayba uğramamasıdır.

Ekim'in ortalarına rastlayan günlerde, YÖK, İngiliz sisteme uyarlanan bir "Araştırma Değerlendirme" ve "Öğretim Değerlendirme" uygulamasının pilot çalışmalarını yaptı. Burada, bu pilot değerlendirme için aday olan departmanların ele alınması bahis konusuydu. Benim katıldığım tipla ilgili kısmında, oldukça iyi bir uygulama yapıldığını söyleyebilirim. Oldukça objektif diye bilinen bir değerlendirme yapıldı. Böyle bir uygulama, bence sevinilecek bir gelişmedir. YÖK'ün niyeti bu uygulamayı, belki tedricen, bütün üniversitelerin departmanlarına yaymaktadır. Bu uygulamanın sonuçları, şayet niyet edildiği gibi, bütçeden bu departmanlara tahsis edilecek ödenekler, doktora ve veya uzmanlık verebilecek yerlerin saptanmasında kriter oluşturmak gibi ödüllendirici veya düzeltici tedbirler ile bağlantılı olarak uygulanabilir; eminim ki Türk üniversite sistemine büyük faydalı olacaktır. İleri götürücü olacaktır. Gördüğüm odur ki, bu sistem, Türk farmakoloji camiasının değerinin, kadrının bilinmesinde yol gösterici olacaktır. Bir bilim adamının değeri elbetteki birçok faktöre bağlıdır. Ancak uzun yıllar geçiktikten sonra ortada kalan en objektif delil, yayınları ve onların kalitesi olmaktadır. Yayınların kalitesi, yayınlandığı dergilerin kalitesi ile direkt ilişkili olduğu kadar, belirli bir konuya uzun sürede yaptıkları objektif katkılarla da değerlendirilmelidir. Sadece belirli bir konunun içinde gezinmek değil, yirmi yıl, otuz yıl sonra geriye bakıldığından, o konunun geldiği noktada kişinin yazgeçilmez olarak saptanabilen, görülebilen katkıları olmalıdır.

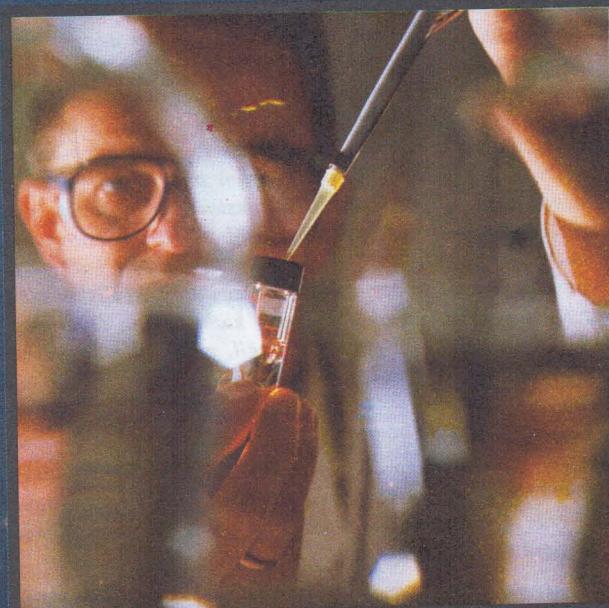
İngiliz Farmakoloji Derneği ile 1999 Ocak ayı başlarında yapmayı tasarladığımız müşterek bilimsel toplantı hakkında görüşlerinizi Kongre'de özellikle dinlemek istiyoruz. Bu, ürünlerimizi geniş bir tarza dış eleştiriye açabileceğimiz bir tarza gelilebilir. Dünyaya açılmak için bunun önemli bir fırsat olduğunu sanıyorum.

Nihayet, Aralık 97'de yapılacak Genel Kurul'a Ankara dışından geniş bir katılımın, Türk farmakolojisini çok güçlendireceğini ve demokratikleşmeyi ileri götüreceğini belirterek bu toplantıya katılımınızı özellikle rice ettiğimi söylemek isterim.

Kongrede görüşmek üzere saygular sunar, esenlikler dilerim.

Prof. Dr. Burhan K. KIRAN

öncü
bilimsel araştırmalarla
21. yüzyılın
sağlıklı dünyası için
yeni
kim geliştiriyor?



yeni çözümlerle bilimden yaşama... yaşam bilimi

ilaçları

 NOVARTIS

Yaşam Bilimlerinde dünya lideri.
Ciba ve Sandoz'u birleştiren kuruluş.



FARMAKOLOJİK UYGULAMALARDA NONLİNEAR REGRESYONA ÖZET BİR YAKLAŞIM

Prof. Dr. Nurettin Abacıoğlu

Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji AbD., 06330, Ankara

1. Eğri Uygunlaştırılması ve Nonlinear Regresyon:

Bir veri grubuna 3 farklı nedenle eğri uygunlaştırılması yapılır. Bunlar:

- Artistik:** Grafiğin güzel görünmesi istenebilir. Herhangi bir eğri uygunlaştırılması bu tür bir işlem için kullanılabilir. Nonlinear regresyonun yanısıra "spline" veya "lowess" eğrileri bu amaç için uygundur.
- İnterpolasyon:** Standart noktalardan geçen bir eğri çizilerek bu eğrilerden bilinmeyen değerler okunmak istendiğinde yapılacak işlemidir. Spline eğriler tam noktalardan geçer fakat çok dalgalanma gösterebilir. Lowess eğrileri daha stabildir, fakat çok veriye gereksinim gösterir. Nonlinear regresyon işlem için uygulanabilir.
- Model uygunlaştırılması:** Eldeki verilere bilimsel bir anlam içeren bir fonksiyon uygulanması ile eğri uygunlaştırılması yapılmak istendiğinde uygulanacak işlemidir.

1. Örnek Eğri Uygunlaştırılması (fitting) İşlemleri:

Eğri uygunlaştırılmasında sık kullanılan bazı örnekler aşağıda gösterilmektedir.

a. Doğrusal (Linear) Regresyon:

İki değişken arasındaki ilişkiyi (x ve y) analiz eder. Bağımsız ve bağımlı değişkenler olarak adlandırılan bu değişkenlerin birbirlerine göre ne kadar değiştiği analizin temel amacıdır. Her bir denek için x ve y değerleri bilindiğinde verilerden geçen en uygun bir doğru bulunmak istenebilir. Bunun için doğrusal regresyon işlemi yapılır. Başlıca nedenleri şunlardır:

- Eğim ve kesişimin bilimsel bir anlamı vardır.
- X den y veya y den x değerlerini hesap edebilmek için

$Y = a + bx$ denklemi kullanılır.

a. Polinomiyal Regresyon:

- (A) 1°. Derece: $Y = A + B*X$
(NL) 2°. Derece: $Y = A + B*X + C*X^2$
(NL) 3°. Derece: $Y = A + B*X + C*X^2 + D*X^3$
(NL) 4°. Derece: $Y = A + B*X + C*X^2 + D*X^3 + E*X^4$

a. Kübik Saplama (Cubic Spline):

Kübik saplama eğrisi her noktadan geçer. Replikat nokta verilerinde, replikat kümelerinin ortalamaları hesaplanır. Dağılım yaygınlığı eğri için sınırlama oluşturmaz.

b. Doğrusal Olmayan (nonlinear) Regresyon:

Veri noktalarının eğriye uzaklıklarının kareler toplamı minimize edilerek parametre değerleri saptanır.

1. Doğrusal (Linear) Regresyon:

Temel Varsayımları:

- x ve y arasındaki ilişki doğrusaldır.
- Doğu etrafındaki değerlerin değişkenliği bir Gaussian dağılım takip eder.
- Homoskedastiktir (Değişken veya replikat y SD'si homojendir).
- X bağımsız değişkendir.
- X ve y veri çifti rastgele örneklenmiştir.
- X ve y veri çifti bağımsız seçilir.

1. Nonlinear Regresyon Nasıl Çalışır:

- Nonlinear regresyon veriye bir denklem uygunlaştırır.
- Değişkenleri parametreler işliğinde en uygun denklem veri bileşkesi biçimine sokar.
- Nonlinear regresyonu kullanmak için teoriye uygun bir matematik model tanımlamak gereklidir. Diğer bir ifadeyle, bir veya daha fazla değişkenle beraber " y " $\&$ " x "'in bir fonksiyonu olarak tanımlayacak bir denklem seçmek gereklidir.
- Nonlinear regresyonun hedefi, denklemdeki değişkenler için en iyi değerleri bulmaktır.
- Bu, doğrusal regresyondaki gibi, noktaların eğriden dikey mesafelerinin kareler toplamını minimize etmek suretiyle yani **en küçük kareler metodu**yla yapılır.
- Nonlinear regresyon iteratif (üsteleme) bir yaklaşım gereksinme gösterir.

1. Nonlinear Regresyon Programlarında İzlenen Basamaklar:

- Denklemdeki tüm parametreler için başlangıç değeri seçimi.
- Başlangıç değerleriyle tanımlanan bir eğri oluşturulması ve kareler toplamı hesaplanması (noktaların eğriye olan dikey mesafelerinin kareleri toplamı).
- İterasyon (Üsteleme)
Değişkenlerin yinelenecek ayarlanmasıyla eğrinin veri noktalarına yaklaşmasının sağlanması işlemidir. Bu işlemler için kullanılan bazı algoritma örnekleri arasında Levenberg-Marquardt, Simpleks gibi yöntemler bulunmaktadır.
- Değişkenlerin yinelenecek üstelenmesinin (iterasyon) kareler toplamın belirgin bir fark olmayıcaya kadar sürdürülmesi. Bu işleme **minimizasyon** veya farksızlaştırılmaya doğru maksimizasyon denir. İterasyon, birbirini takip eden iki üstelemenin kareler toplamını %0.01 daha az değiştirinceye kadar sürer. Bu işleme de **konverjans** denir. Daha katı konverjans kriteri %0.0001 olarak seçilir.

1. Nonlinear Regresyonun Temel Varsayımları:

- x ve y arasındaki ilişki doğrusal değildir.
- Eğri etrafındaki değerlerin değişkenliği Gaussian bir dağılım takip eder.
- Homoskedastiktir. Varyasyon homojendir. Yani replikat y değerleri x den bağımsız olarak her yerde aynıdır.
- X bağımsız değişkendir.
- X ve y veri çifti rastgele örneklenmiştir.
- X ve y veri çifti bağımsız seçilir.

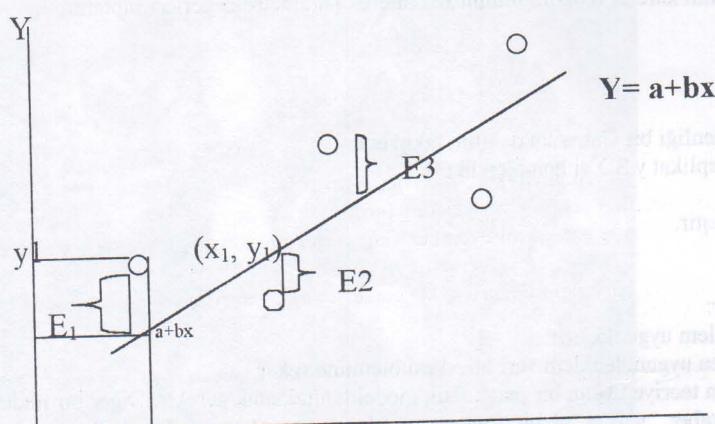
1. Algoritmalar:

- Algoritmalar, nonlinear regresyonda kullanılan iteratif tekniklerin kendilerine özgü dosyasıdır.
- Bir algoritmayı işletebilmek için, o algoritmanın kullanacağı ve veri değişkenlerine uygunlaştıracak fonksiyonlar bulunmalıdır.
- Bu fonksiyonlar, sonuca eğriyi tanımlayacak, onun kimlik kartını oluşturacaktır.
- Algoritma, bu kimlik kartına bakarak elde bulunan veriyi bu kimlikle "en iyi" nasıl deşifre edebilmek için izlenecek yolu açıklar.
- Üsteleme (iterasyon), tekniği geometrik yüzeyde bir başlangıç noktası veya değeriyle işletir. Başlangıç noktaları ve fonksiyonda çözümlenecek parametreler bir varsayımla oluşturulur.

1. Farmakoloji ve Diğer Biyolojik Bilimlerde Sık Kullanılan Algoritma Örnekleri:

- Steepest Descent (Dikçe İnme)
- Gauss-Newton
- Levenberg-Marquardt
- Simpleks

1. Algoritma Örneklerinde Kullanılan En Küçük Kareler Metodu (The Least Square)



- x_1 e göre y_1 gözlenen veya ölçülen değerdir.
- $Y = a + bx$ doğrusu üzerinde ise bu veri noktasını temsil eden bir diğer nokta bulunmaktadır. E1 deneySEL veri noktası ile doğrudan buna eşdeğer olan nokta arasındaki mesafeyi ve tahmin hatasını temsil eder.
- Amaç bu artık (rezidüel) değerin minimum olmasıdır.
- İşlem şu şekilde ifade edilir:

Keyföldü

- i. Deneysel A. Münster, P. J. Rodland, D. Sierowicz: analysis of families of sigmoidal curves in the linear and non-linear regions of the hysteresis loop. *J. Phys.* 1996; 20(1): 1-10.
- $$SS = e_1^2 + e_2^2 + \dots + e_n^2 = \sum_{i=1}^n [y_i - (a + bx_i)]^2$$
- Yi: Deneysel veri noktası
Yd: a + bxi üzerindeki veri noktası

1. Steepest Descent (Dikçe İmme) Algoritması:

- Arbitar basamak uzunluğunda (1, 2, 3n) ve dikçe inme yönünde hareket eder.
- Başlangıç noktasının eğimine göre indiği yeni noktadaki eğimi hesap eder.
- İşlem yeni noktadan hareketle üstlenir.
- Her nokta için eğim hesap ettiği ve o nokta için bir önceki eğimi başlangıç aldığı için minimizasyonu en küçük kareleme ile yapar.
- Kareler toplamı fonksiyonda bulunan parametrelerin olası değerlerinin fonksiyon olarak grafiklendirilir.
- Regresyonun amacı kareler toplamını minimize eden en iyi parametre değerlerini hesaplamaktır.
- İşlem minimuma kadar yokuş aşağı tekrarlar.

1. Gauss-Newton Algoritması:

- Bu metod da Steepest Descent algoritmasındaki topolojik analojiye bağlı çalışır.
- Amaç sonučta, bir lokal minimuma ulaşacak parametre değerlerini hesaplamaktır.
- Y nin a ve b'ye (parametrelere) linear olarak bağımlı olduğu denklemelerle her zaman düzgün ellipsoid bir krater yaratılır.
- Gauss-Newton metodu, denklemi simetrik ellipsoid bir yüzey oluşturma yönünde yaklaşırtır.
- Buna göre algoritma başlangıç pozisyonundan hareketle yaratılan kraterin geri kalan kısmını projekte eder.
- Bu yansımaya parametre değerleri minimuma yonelecek biçimde değişir.
- Sonuçta metod, parametrelere her zaman linear olan bir fonksiyon kullanır ve ileri iterasyonlara gerek duymadan minimuma yaklaşan çözüm yapar.
- Tek başına başlangıç iterasyonlarında zayıf çalıştığı için, regresyonun yanlış yöne hareket etme riski vardır.

1. Levenberg-Marquardt Algoritması:

- Bu metod "Steepest Descent" ve "Gauss-Newton" algoritmalarının birleştirilmesine yönelik olarak tasarlanmıştır.
- Başlangıç iterasyonları Steepest Descent ile başlar. Böylece işlemin yönü iyi ve doğru bir noktadan başlamış olur.
- İşlem artık kareler toplamının minimuma yeterli düzeyde ulaşmasına kadar devam eder.
- Kareler toplamının azaltılmasından sonra Gauss-Newton algoritması ile işleme devam edilir.
- Bu algoritmayla pek çok tipteki veri, denklemelerle iyi biçimde uygunlaştırılabilir.

1. Simpleks Algoritması:

- Diger yöntemlere göre alternatif bir uygulamadır.
- Yöntem, bir başlangıç değeri ve her bir parametre için bir başlangıç artışı saptanmasına gereksinim gösterir.
- Bu değerlerden hareketle, uygunlaştırılacak parametre sayısından bir fazla olan (n + 1) başlangıç noktası oluşturulur.
- Başlangıç noktalarının her birisine verteks denir.
- Vertekslerin uyum iyiliği (goodness to fit) hesaplanarak en kötü değer atılır.
- Digerlerinin iyi yönlü değerlerinden türetilen yeni bir verteks oluşturulur.
- Buna göre, bir tolerans sınırı içinde birbirine ardışık türeyen her yeni verteksin kötüsü atılıp, iyişi seçilerek işlem sürdürülür.
- Topolojik olarak bir üçgen oluşturan üç başlangıç değeriyle ve görsel olarak yüzeyden aşağı ameobid bir haraketle tanımlanır.

1. Simpleks Algoritmasının Avantaj ve Dezavantajları:

Avantajlar:

- Hızlıdır. Türev hesaplarına gereksinme göstermez.
- Nadiren lokal minimuma yaklaşır.
- Süreksiz fonksiyonlarla beraber kullanılabilir.

Dezavantajlar:

- Her parametre için standart hata hesaplayamaz.
- Başlangıç artışı saptanma zorunluluğu ile kullanım zorluğu içerir.

1. Farmakolojik Uygulamalar Bakımından Nonlinear Regresyon:

- a. Konsantrasyon(doz)-cevap eğrileri, bioessey, radyoligand bağlanma, RIA ve DNA-RNA hibridizasyon uygulamaları gibi çeşitli farmakolojik veya analitik metodlarla elde edilebilmektedir.
- b. Sonuçta, konsantrasyona karşı (bağımsız değişken) cevap (bağımlı değişken) profiline ulaşılır.
- c. Konsantrasyon-cevap eğrileri logaritmik doz skalasında

- i. Düzgün
ii. Simetrik
iii. Sigmoid

bir grafik görüntüsü verir.

- a. Konsantrasyon- cevap eğrisini tanımlayan başlıca parametreler de

- i. Maksimum yanıt
ii. Lokasyon (potens) değeri (ED50, EC50, IC50 vs.)
iii. Eğim

olarak sınıflandırılabilir.

- a. Bu eğriler genellikle

- i. Gaussian kümülatif dağılım (probit) modeli
ii. Lojistik fonksiyonla

İyi bir biçimde tanımlanmakta veya uygulanır.

- a. İlaç ve reseptör arasındaki etkileşme A. V. Hill tarafından türetilmiş denklemle iyi bir biçimde tanımlanmaktadır.

Buna göre Y, ligand X tarafından bağlanan reseptör oranını ifade eder.

- b. Bu denkleme Hill denklemi veya y ile log x arasındaki ilişkiye izafeten lojistik fonksiyon denir.

- c. Denlenen açık ifadesi aşağıdaki gibidir:

$$Y = M \cdot (X / (X^p + K^p))$$

Y= Cevap

M= Maksimum etki

K= Maksimum etkinin yarısını oluşturan konsantrasyon

X= Doz

P= Eğrinin eğimi (n: Hill koefisi)

- L. Eğer eğim (p) = 1 olusa eğri bir hiperbol halini alır ve denklemde

$$Y = M \cdot ([X] / [X] + [K])$$

Şeklinde ifade edilir.

- d. Teorik olarak hiperbol'un orta bölümünün (%25-%75 arası) linear olduğu kabul edilir.

- e. Farmakologlar genellikle eğrinin orta kısmındaki eğimle ilgilenirler.

- f. Lojistik fonksiyonun türevi alınırsa

$$X = K$$

$$dY/dX = Mp/(4K)$$

konsantrasyon logaritma cinsinden ifade edilecek olursa

$$dY/d(\log X) = 2.33 Mp/4$$

Hiperbol için p = 1

$\therefore X = K$ olduğu için p M nin fonksiyonudur.

Bu da, $M = 2.303/4$

Buna göre %25 den %75 cevaba artışda $\log X$ dozunda artışın $0.5(4/2.303) = 0.8668$ olduğu kabul edilir.

\therefore Diğer bir ifadeyle konsantrasyon $10^{0.8668}$ (7.4 kez) artırılmalıdır ($10^{0.8668} = 8.68 \times 10^{-1}$, antilog = 7.379)

\therefore Buna karşın gerçek artış $(0.75/0.25)2 = 9$ kat olmalıdır.

\therefore Buna karşın gerçek artış $(0.75/0.25)2 = 9$ kat olmalıdır.

\therefore Bu da %25-%75 lik yörenin doğru olmadığını gösterir. Dolayısıyla nonlinear regresyon analiz için geçerli yöntemdir.

16. Konsantrasyon-cevap Eğrilerinin Analizi İçin Sonuç:

Sonuçta, önerilecek temel işlem doz-cevap eğrilerinin doğrusal regresyonla analizi yerine nonlinear regresyonla lojistik fonksiyonun çözümlenmesidir.

Değişken eğimli (variable slope) sigmoidal doz-cevap eğrilerine ilişkin değişkenleri 4 parametrelle lojistik fonksiyona uygunlaştmak için kullanılan denklem aşağıda yer almaktadır:

$$Y = E_{\min} + (E_{\max} - E_{\min}) / 1 + 10^{(\log EC_{50} - X) * \text{Hill Eğimi}})$$

Burada Y cevabı; E_{\min} minimum konsantrasyonda alınan alt asimtot cevabını; E_{\max} maksimum cevap veya üst asimtot ait olan cevabı; $\log EC_{50}$ maksimum etkiyi oluşturan etkinin yarısını oluşturan log konsantrasyonu; X konsantrasyonu ve Hill Eğimi de doz-cevap eğrisinin eğimini ifade etmektedir.

Kaynaklar:

1. DeLean, A., Munson, P. J., Rodbard, D. Simultaneous analysis of families of sigmoidal curves: application to bioassay and physiological dose-response curves. *Am. J. Physiol.* 235(2). E97-102, 1978
2. Motulsky, H. J., Ransnas, L. A. Fitting curves to data using nonlinear regression: a practical and nonmathematical review. *FASEB J.* 1. 365-374, 1987
3. Barlow, R., Blake, F. Hill coefficients and logistic equation. *TIPS*. 10, 440-441, 1989
4. Lew, M. J., Angus, J. A. Analysis of competitive agonist-antagonist interactions by nonlinear regression. *TIPS* 16, 328-337, 1995
5. Bowen, W. P., Jerman, J. C. Nonlinear regression using spreadsheets. *TIPS* 16, 413-417, 1995

LİTERATÜRDEN

AKIMI KISITLANMIŞ VEN GREFTLERİNİN FONKSİYONU VE YAPISI ÜZERİNDE VE KÖPEK KORONER ARTER REAKTİVİTESİ ÜZERİNDE DİYETLE ALINAN L-ARJİNİN'İN ETKİLERİ:

Dr. Selda Emre

Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı

Deneysel, diyetle L-arjinin verilmesinin, kan akiminin bozulduğu koşullar altında ven greftlерinin fonksiyonları üzerinde etkisini araştırmak amacıyla düzenlendi. Femoral arterlere ters çevrilmiş safen ven greftlерinin bilateral olarak yerleştirilmesinden 1 hafta önce ve bu işlemi takibeden günlerde, yetişkin köpeklerde diyetle L-arjinin (200mg/kg/gün) verildi. Tek taraflı olarak bir greft içindeki akım %50 oranında azaltıldı. İkinci grup kontrol köpekler üzerinde de aynı cerrahi işlem gerçekleştirildi, ancak bu köpeklerde L-arjinin verilmemişti. Arjinin verilenlerde operasyondan 4 hafta sonra kararlı durum plazma L-arjinin düzeyi 140 μ M/L'den 153 μ M/L'ye yükseldi. Serum L-arjinin tepe konsantrasyonu beslenmeden sonraki 2 saat içinde oluştu ve basal düzeyden yaklaşık 3 kat daha yükseltti. İzometrik gerilim kaydı için greften alınan halkalarda KCl (60mM)'nın oluşturduğu maksimum kasılma ve nitrik oksid'in oluşturduğu gevşeme cevapları L-arjinin ile beslenmiş köpeklerden alınan greflerde daha düşük bulundu. Histolojik inceleme, kontrol köpeklerde göre L-arjinin ile beslenen köpeklerden alınan hem kontrol ve hem de akımı kısıtlanmış greflerde sellülaritenin artmış olduğunu gösterdi. Bu sonuçlar diyetle alınan arjininin akımı kısıtlanmış ven greflerinde fonksiyonu ve yapıyı değiştirdiğini göstermektedir ki bu durum greflerin uzun süre açık kalma şansını etkileyebilir.

Bir başka araştırmada, diyetle L-arjinin verilmesinin köpek koroner arter endotelii üzerindeki etkilerini belirlemek amaçlandı. İki grup köpekte, sol sirkümpleks koroner arterler çıkarıldı. Bir gruba L-arjinin verilirken (200 mg/kg/gün), bütün köpeklerde aspirin (325 mg/gün) verildi. Koroner arterlerden alınan halkalar izometrik gerilim kaydı için organ banyosuna yerleştirildi. İndometasin (10^{-5} M) varlığında Prostaglandin F_{2 α} 'nın oluşturduğu kasılma sırasında, L-arjinin (10^{-8} - 10^{-3} M)'ın konsantrasyon-cevap eğrileri elde edildi. Aynı koşullarda, aynı cevaplar N^G-monometil-L-arjinin (L-NMMA; 10^{-4} M) ya da tetraethylamonium (TEA; 10^{-3} M) varlığında alındı. Kararlı durum serum L-arjinin konsantrasyonları L-arjinin verilmesi ile % 10 oranında artış gösterdi. Kontrol köpeklerden alınan koroner arterlerde, L-arjinin endotele ve konsantrasyona bağımlı kontraksiyonlar oluşturdu. Bu kontraksiyonlar L-NMMA ya da TEA ile azaltıldı. Tam tersine arjininle beslenmiş köpeklerden alınan arterlerde, L-arjinin, sadece TEA varlığında endotele ve konsantrasyona bağımlı kasılmalar oluşturdu. Bu sonuçlar L-arjinin'in köpek koroner arter kasılmalarını, endotel hücreleri üzerinden en az iki mekanizma ile değiştirdiğini telkin etmektedir: potasyum kanallarının aktivasyonu ve nitrik oksid üretimi. Diyetle dolaşımındaki L-arjinin konsantrasyonu artırıldığında bu mekanizmaların herbirinin katkı payı değişmektedir.

Konular, 6-9 Temmuz 1997'de Maastricht, Hollanda'da yapılan "7th Symposium on Mechanisms of Vasodilatation" toplantı kitabıçığından derlenmiştir.



BİLİMSEL TOPLANTILAR

* 2-4 Aralık 1997

4th European Conference on Clinical Neuropharmacology, Eliat, Israil.
(Prof. A. D. Korczyn, Tel-Aviv University Medical School, Ramat-Aviv
69978, Israel, Tel: +972 3 6917326, fax: +972 3 6409113).

* 12 - 16 Temmuz 1998

21st Congress of the Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologicum (CINP), Glaskow, U.K. (Contact: J. Glower,
Concorde Services Ltd, 10 Wendell Road, London W12 9RT, UK. Tel: +44
181 743 3106; fax: +44 181 743 1010. E-mail: event@concord.demon.co.uk

* 24-25 Temmuz 1998

1st IUPHAR Conference on Receptor Mechanisms. Principles of agonism.
Merano, Italy. (IUPHAR Media, 68 Half Monn Lane, London, UK SE24 9JE
or e-mail: d.girdlestone@kcl.ac.uk).

* 26-31 Temmuz 1998

XIIIth International Congress of Pharmacology. From Molecular to Integrative Pharmacology: The IUPHAR Gateway to the 21st Century,
Munih, Almanya. (INTERPLAN, Convention and Visitor Service,
Sophienstrasse 1, D-80333 Munchen, Germany, Tel: +49/89/54 82 340, Fax:
+49/8954 82 34-44, e mail: info@I-plan.de)

* 11-13 Eylül 1998

4th European Congress of Pharmaceutical Sciences, Milano, Italya.
(Fondazione Giovanni Lorenzini Medical Science Foundation, Via Appiani 7 –
20121 Milan, Italy, Phone: +39 – 2 – 29006267, fax: +39 – 2 – 29007018,
email: lorenzfo@ICIL64.CILEA.IT)

* 31 Ekim - 4 Kasım 1998

11th General Annual Meeting of the European College of Neuropsychopharmacology (ECNP), Paris, France. (Contact: CONGREX
Holland BV, PO Box 302, 1000 AH, Amsterdam, The Netherlands. Tel: +31
20 5040 200, Fax: +31 20 5040 225. E-mail: congrex@congrex.nl;
WWW:<http://www.congrex.com/>



YURT DIŞI YAYINLAR

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı Öğretim Elemanlarıncı 1994 Yılında Yapılan Yurtdışı Yayınlar

1. Hasanoglu E, Buyan N, Bozkirli I, Ercan S. The role of prostanoids in the complications of extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL) in children.

Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 1994 Nov; 51(5):381-4

2. Buyan N, Hasanoglu E, Oguz A, Ercan S. The role of plasma arachidonic acid metabolites in the pathogenesis and the prognosis of Henoch-Schönlein purpura.

Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 1994 Jun; 50(6):353-6

3. Oguz A, Başaklar C, Gögük S, Işık S, Ekmekçi A. Association of ganglioneuroblastoma with horse-shoe kidney.

Mater Med Pol 1994 Jan-Mar; 26(1):35-7

4. Güçüyener, Keskil S, Baykaner MK, Bilir E, Oguz A, Ceviker N. Co-incidence of Guillain-Barré syndrome and spinal cord compression in non-Hodgkin lymphoma.

Neuropediatrics 1994 Feb; 25(1):36-8

Gülhane Askeri Tıp Akademisi Farmakoloji Anabilim Dalı Öğretim Elemanlarıncı 1994 Yılında Yapılan Yurtdışı Yayınlar

1. Yıldız O, Tuncer M. Comparison of the effect of endothelium on the responses to sumatriptan in rabbit isolated iliac, mesenteric and carotid arteries.

Arch Int Pharmacodyn Ther 1994 Sep-Oct; 328(2):200-12

2. Uzbay IT, Akarsu ES, Kayaalp SO. Effects of bromocriptine and haloperidol on ethanol withdrawal syndrome in rats.

Pharmacol Biochem Behav 1994 Dec; 49(4):969-74

3. Bascı NE, Brosen K, Bozkurt A, Isimer A, Sayal A, Kayaalp SO. S-mephenytoin, sparteine and debrisoquine oxidation: genetic polymorphisms in a Turkish population.

Br J Clin Pharmacol 1994 Nov; 38(5):463-5

4. Bascı NE, Bozkurt A, Isimer A, Kayaalp SO. Correlation between the metabolic ratios of debrisoquine and metoprolol in Turkish subjects.

Pharmacol Toxicol 1994 Jul; 75(1):62-4

5. Bozkurt A, Bascı NE, Isimer A, Sayal A, Kayaalp SO. Polymorphic debrisoquin metabolism in a Turkish population.

Clin Pharmacol Ther 1994 Apr; 55(4):399-401

Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı Öğretim Elemanlarında 1994 Yılında Yapılan Yurtdışı Yayınlar

1. Erol DD, Demirdamar R. Analgesic and antiinflammatory activity screening of 6-acyl-3-piperidinomethyl-2(3H)-benzoxazolone derivatives.

Farmaco 1994 Oct; 49(10):663-6

2. Sahin G, Varol I, Temizer A, Benli K, Demirdamar R, Duru S. Determination of aluminum levels in the kidney, liver and brain of mice treated with aluminum hydroxide.

Biol Trace Elem Res 1994 Apr-May; 41(1-2):129-35

3. Erol DD, Demirdamar R, Duru S. Analgesic and antiinflammatory effects of some new 6-acyl-3-substituted-2(3H)-benzoxazolone derivatives.

J Pharm Sci 1994 Mar; 83(3):273-5

4. Pilli HG, Ozkanlı F, Safak C, Erdogan H, Unlü S, Gümügel B, Demirdamar R. 2-(6-Acy-2-benzoxazolinone-3-yl)acetamide and acetonitrile derivatives with analgesic activities.

Pharmazie 1994 Jan; 49(1):63-4

5. Oztürk Y, Yildizoglu-Ari N, Pekiner, Ozçelikay AT, Altan VM. Vanadate treatment reverses gastrointestinal complications in the streptozotocin-diabetic rats.

Gen Pharmacol 1994 Oct; 25(6):1109-14

6. Ozçelikay AT, Pekiner C, Ari N, Oztürk Y, Ozüari A, Altan VM. The effect of vanadyl treatment on vascular responsiveness of streptozotocin-diabetic rats.

Diabetologia 1994 Jun; 37(6):572-8

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı Öğretim Elemanlarıncı 1994 Yılında Yapılan Yurtdışı Yayınlar

1. Yıldız O, Tuncer M. Comparison of the effect of endothelium on the responses to sumatriptan in rabbit isolated iliac, mesenteric and carotid arteries.

Arch Int Pharmacodyn Ther 1994 Sep-Oct; 328(2):200-12

2. Uzbay IT, Akarsu ES, Kayaalp SO. Effects of bromocriptine and haloperidol on ethanol withdrawal syndrome in rats.

Pharmacol Biochem Behav 1994 Dec; 49(4):969-74

3. Bascı NE, Brosen K, Bozkurt A, Isimer A, Sayal A, Kayaalp SO. S-mephenytoin, sparteine and debrisoquine oxidation: genetic polymorphisms in a Turkish population.

Br J Clin Pharmacol 1994 Nov; 38(5):463-5

4. Sunal R, Güm, Kayaalp SO. Effect of changes in swimming area on results of "behavioral despair test".

Pharmacol Biochem Behav 1994 Dec; 49(4):891-6

5. Yaria E, Tuncer M, Kayaalp SO, İlhan M. Direct vascular smooth muscle contractile effect of cyclosporin A and its vehicle in rabbit isolated arteries.

Arch Int Pharmacodyn Ther 1994 Mar-Apr; 327(2):166-74

6. Bascı NE, Bozkurt A, Isimer A, Kayaalp SO. Correlation between the metabolic ratios of debrisoquine and metoprolol in Turkish subjects.

Pharmacol Toxicol 1994 Jul; 75(1):62-4

7. Bozkurt A, Bascı NE, Isimer A, Sayal A, Kayaalp SO. Polymorphic debrisoquin metabolism in a Turkish population.

Clin Pharmacol Ther 1994 Apr; 55(4):399-401

8. Göcer F, Yaris E, Tuncer M. The action of amyl nitrite and isosorbide dinitrate on the contractility of sphincter of Oddi of guinea-pigs.

Gen Pharmacol 1994 Sep; 25(5):995-9

9. Yetgin S, Ozbek N, Tuncer M, Göçmen A, Ozçelik U. Kostmann's syndrome with chronic pneumonia and lymphocytosis: effect of recombinant human G-CSF.

Turk J Pediatr 1994 Jan-Mar; 36(1):87-91

10. Gürgey Kara A, Tuncer M, Alikayfoglu M, Tunçbilek E. Acute lymphoblastic leukemia associated with Klinefelter syndrome [letter; comment]
Pediatr Hematol Oncol 1994 Mar-Apr; 11(2):227-9
11. Hicsönmez G, Ozsoylu S, Onat N, Prozorova ZV, Gümrük F, Tuncer M. High-dose methylprednisolone in resistant and relapsed children with acute lymphoblastic leukemia [letter; comment]
Med Pediatr Oncol 1994; 22(1):68-9

Kaynak: <http://www.healthgate.com/HealthGate/MEDLINE/search-adv.shtml>

10. Güler Kaya A, Tunçer M, Alkışoğlu M, Tunçer E, Acıtaş İmamoğlu
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı Öğretim
Elemanlarıncı 1994 Yılında www.hacettepe.edu.tr/~tuncer/turkder.htm

1. Yıldız D, Tunçer M. Comparison of the effect of endothelins on the responses
of rat coronary artery to various agonists. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1994; 295(2):117-23.

TÜRK FARMAKOLOJİ DERNEĞİ BÜLTENİ

Türk Farmakoloji Derneği Yayınlama

Sahibi

Prof. Dr. Burhan KIRAN

Sorumlu Yayın Müdürü

Prof. Dr. Mehmet MELLİ

Yayın Kurulu

Prof. Dr. Nurettin ABACIOĞLU

Doç. Dr. Eyüp Sabri AKARSU

Doç. Dr. Tanju ÖZÇELİKAY

Prof. Dr. Meral TUNCER

Bülten Ücretsiz Olarak Türk Farmakoloji

Derneği Üyelerine Gönderilir

Yazışma Adresi

Prof. Dr. Mehmet Melli

Ankara Ü. Tıp Fakültesi

Farmakoloji Anabilim Dalı

Sıhhiye 06100 Ankara

Tel-Faks: 312-309 2156

E-posta adresi: farma-o@servis2.net.tr

Bu bülten, INTERNET'te, WWW içinde,

<http://pharmacy.ege.edu.tr/tuea/dernek/tfd/ilk/html>

adresinde elektronik olarak yayınlanmaktadır.

Bültende yayınlanan yazıların sorumluluğu

yazarlarına aittir.

Gen Pharmacol 1994 Sept; 23(5):57-8

9. Yetgin S, Özbeş N, Tunçer M, Göçmen A, Özçelik U. Kostmann's syndrome
with chronic pneumonia and lymphocytosis: effect of recombinant human G-CSF.
Turk J Pediatr 1994 Jan-Mar; 36(1):87-91

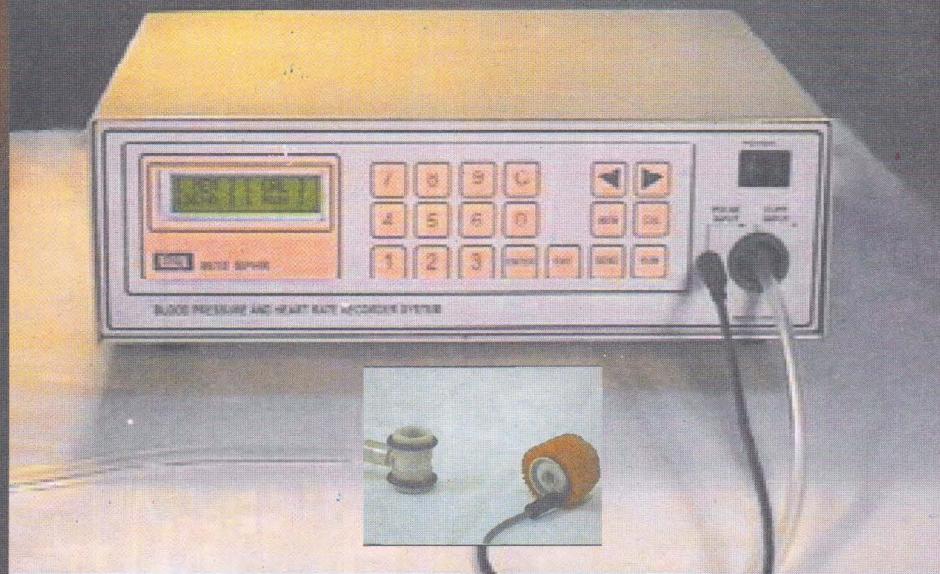
COMMAT

PHARMACOLOGY & PHYSIOLOGY INSTRUMENTS



NEW

MAY 9610 Tail Cuff INDIRECT BLOOD PRESSURE RECORDER



- 心跳 CUFF & PULSE YÖNTEMİ İLE KUYRUKTAN KAN BASINÇ ÖLÇÜMÜ
- 心跳 MİKRO İŞLEMÇİ KOTROLU VE BİLGİSAYARA BAĞLANABİLME ÖZELLİĞİ
- 心跳 OTOMATİK CUFF ŞİŞİRME VE BASINÇ KONTROLU
- 心跳 ÖZEL PIEZO PULSE SENSÖRÜ İLE HER KUYRUKTAN ALGILAMA ÖZELLİĞİ
- 心跳 MENÜ KOMUTLARI VE İŞIKLI LCD EKRANI İLE KOLAY KULLANIM



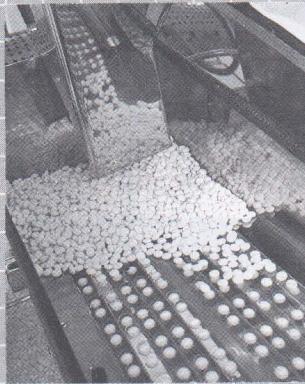
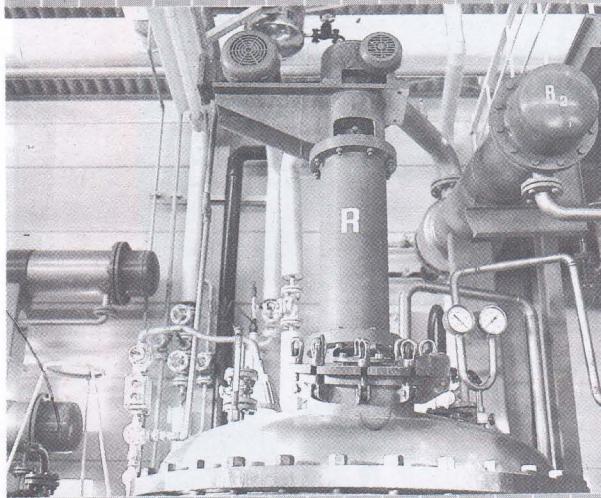
**COMMAT LTD.
BIOPAC Inc.
TÜRKİYE GENEL DİSTRİBÜTORÜ**



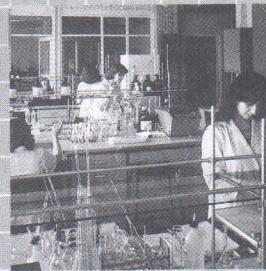
心跳 1997 ÜRÜN KATALOĞUMUZU INTERNET WEB SAYFAMIZDA BULABİLİRSİNİZ.

Email: commat-f@tr-net.net.tr WWW: <http://pharmacy.ege.edu.tr/tiea/lab-ekip/commat/ilk.html>
ÇETİN EMEÇ BULVARI 74.SOKAK 4/5-1 ÖVEÇLER - ANKARA TEL: 0312-4174028 0312-4796845 FAX:0312-4796846

FAKO



İLAÇ VE
İLAÇ HAMMADDELERİ
ÜRETİMİNDE
ÖNDER KURULUS



fako

FAKO İLÂÇLARI A.Ş.