

TÜRK FARMAKOLOJİ DERNEĞİ



SAYI:82 EKİM - ARALIK 2004

BÜLTENİ

ÜÇ AYDA BİR YAYIMLANIR



“Basın Bildirisi”

- **EPHAR 2004 Porto Farmakoloji Kongresinin Ardından**
- Klinik Farmakoloji Çalışma Grubu'ndan Haberler
- International Union of Toxicology (IUTOX)
- Sitokrom P450 2C9 Farmakogenetiği
- Gündelik Yaşamda Reseptör Ligand İlişkisi Üzerine!





TÜRK FARMAKOLOJİ DERNEĞİ BÜLTENİ

SAYI:82 EKİM - ARALIK 2004
ÜÇ AYDA BİR YAYIMLANIR

Türk Farmakoloji Derneği Yayını

Sahibi

Prof. Dr. Mehmet MELLİ

Sorumlu Yayın Müdürü

Prof. Dr. A. Tanju ÖZÇELİKAY

Yayın Kurulu

Prof. Dr. Nurettin ABACIOĞLU

Prof. Dr. Eyüp Sabri AKARSU

Prof. Dr. Çimen KARASU

Dr. Süreyya BARUN

Dr. Ümit YAŞAR

Dr. Ali Murat İRAT

Dr. Pelin KELİCEN

Uzm. Ecz. Aydın TAY

Bülten Ücretsiz Olarak
Farmakoloji Derneği Üyelerine Gönderilir.

Yazışma Adresi

Prof. Dr. A. Tanju ÖZÇELİKAY
Ankara Üni. Eczacılık Fakültesi

Farmakoloji Anabilim Dalı

Tandoğan, 06100 ANKARA

Tel: (0-312) 212 68 05/2225

Faks: (0-312) 213 36 71

e-posta:

ozcelika@pharmacy.ankara.edu.tr

Bültende yayımlanan yazıların sorumluluğu
yazarlarına aittir.

www.tfd.org.tr

Uygulama ve Baskı:

Alp Ofset (0-312) 230 09 97

Ali Suavi Sokak No:60 Maltepe/ANKARA

web site:www.alpofset.com.tr

Önsöz

Değerli Meslektaşlarım,

Yönetim kurulumuzun çeşitli vesilelerle duyurduğu üzere, üyelerimize katılacakları çeşitli etkinliklere destek sağlanması konusu yaşama geçirilmiştir. 2005 yılına ait bursların duyurusunu bültenin iç sayfalarında görebilirsiniz. Ayrıca 2006 yılında Pekin/Çin'de yapılacak olan IUPHAR kongresi için de destek sağlanmıştır. Bu konudaki duyuruyu bültenin daha sonraki sayılarında bulacaksınız. Sizden gelen taleplere göre bu bursların sayısının artırılması planlanmaktadır.

Geçtiğimiz aylarda bizleri sevindiren bir gelişme, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı'ndan arkadaşımız Dr. Ümit YAŞAR'ın 2004 yılı TÜBİTAK Teşvik ödülünü kazanması oldu. Bu şekilde arkadaşımız Dr. Ümit YAŞAR, farmakologların hemen her sene TÜBİTAK ödüllerinden birisini alma geleneğini bozmadı. Bir başka üyemiz, Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Toksikoloji Anabilim Dalı'ndan Prof. Dr. Ali Esat KARAKAYA, Uluslararası Toksikoloji Birliği (IUTOX)'nin 2004-2007 Dönemi Yönetim Kurulu Başkanlığına seçildi. Her iki üyemizi de şahsım, yönetim kurulu ve sizler adına kutlar, başarılarının devamını dilerim.

Bültenin iç sayfalarında ve derneğin internet sayfasında da göreceğiniz üzere, Türk Farmakoloji Derneği Yönetim kurulu son günlerde piyasadan çekilen veya toplatılan "Rofekoksib" etken maddeli ilaçlarında içinde bulunduğu "Koksib" grubu ilaçların yan etkileriyle ilgili bir basın bildirisini yayımladı. Bu basın bildirisini çeşitli haber ajansları ile Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü'ne gönderildi. İlaç konusunda en yetkin bilim insanlarını bünyesinde barındıran Türk Farmakoloji Derneğinin bu konuda kamuyu ve sağlık otoritesini bilgilendiren bir açıklama yapması, son derece doğaldır. Yönetim kurulumuz, "tarafsız" kalmak adına bir şey yapmamak yerine, "tarafsız" bir bakış açısıyla ve bilimsel verileri ve ülkenin gerçeklerini gözönüne alarak kamuyu ve sağlık otoritesini bilgilendirmesinin daha faydalı olacağını düşünmektedir. Bu konudaki görüşlerinizi bizlerle paylaşırsanız seviniriz. Ayrıca ilaçla ilgili her konuda yönetim kurulunun görüş oluşturması pek olası değildir. Derneğin kamuyu ve sağlık otoritesini aydınlatmasının faydalı olduğunu düşündüğünüz konularda bu hususları yönetim kuruluyla paylaşarak basın bildirisinin hazırlanmasına katkıda bulunmanız bizleri mutlu edecektir.

Klinik Farmakoloji Çalışma Grubumuzun özveriyle çalışarak yaşama geçirdiği "Rasyonel Farmakoterapi Sempozyumları Dizisi"nin 5. si, "Çocuklarda Akılcı İlaç Kullanımı" başlığıyla 17 Aralık 2004 tarihinde Hacettepe Üniversitesi Merkez Kampüsü, Yeşil Salon'da yapılacaktır. Bültenin iç sayfalarında duyurusunu bulacağımız bu etkinliğe katılımınızı bekliyoruz.

Düzenli olarak yaptığımız etkinliklerden birisi olan "Farmakoloji Eğitiminde Kuşaklararası Bilimsel Etkileşme Seminerleri"nin 14. s.ü, 2-4 Mart 2005 tarihlerinde Kızılcahamam'da Patalya Otel'de rahmetli Prof. Dr. Şahin AKMAN adına yapılacaktır. Prof. Dr. Şahin AKMAN derneğimizin kurucu üyesi olmasının yanında, üye defterimizde de 1 nolu üyedir. Genç arkadaşlarımız kendilerinin her yıl artan bir ilgiyle katıldıkları bu toplantılara, toplantının ismindeki "kuşaklararası" sıfatına atıfta bulunarak kendilerinden yaşça biraz büyük olan fakat tecrübeleri, "yol gösterme" özellikleri çok fazla olan hocalarının da katılmalarını arzu etmektedirler. "Elçiye zeval olmaz" yaklaşımıyla genç arkadaşlarımızın bu isteğini, "gereğini yerine getirmek" üzere hocalarımıza iletiyorum.

Bu vesileyle saygılarımı ve sevgilerimi sunarım.

Prof. Dr. Mehmet Mellî

Duyurular

16th World Congress on Basic and Clinical Pharmacology
July 17-23, Copenhagen 2010
www.WorldPharma2010.org
<http://www.iuphar2010.dk/>



Basın Bildirisi

Son günlerde ülkemizde gerek üretici firmanın inisiyatifiyle piyasadan çekilen ve gerekse Sağlık Bakanlığı tarafından toplatılma kararı verilen "rofekoksib" etken maddesini içeren, Vioxx, Ecrox, Raxtane, Reox, Rofemax, Romaryd ve Vioref adlı ilaçlar ile "Rofekoksib" etken maddesinin de içinde bulunduğu ve "koksibler" olarak bilinen ilaçlarla ilgili Türk Farmakoloji Derneği Yönetim Kurulu tarafından aşağıdaki basın açıklamasının yapılması, gerek halkımızın aydınlanması ve gerekse doktor ve eczacıların bilgilendirilmesi açısından uygun bulunmuştur.

Son günlerde "rofekoksib" etken maddesini içeren Vioxx isimli ilaç üretici firmanın inisiyatifiyle Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa Ülkelerinde olduğu gibi ülkemizde de piyasadan çekilmiş ve bu gelişme üzerine Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Komisyonu, haklı olarak aynı "rofekoksib" etken maddesini içeren Ecrox, Raxtane, Reox, Rofemax, Romaryd ve Vioref adlı ilaçların toplatılmasına karar vermiştir. Üretici firma tarafından Vioxx isimli ilacın tüm dünyada piyasadan çekilmesinin gerekçesi; kalın barsakta adenomatöz polip oluşumunun önlenmesi amacıyla adı geçen ilacın uzun süreli kullanımı esnasında, bu ilacı almayan gruba göre alan grupta, başta miyokard infarktusu ve trombotik inme olma üzere ciddi tromboembolik olayların anlamlı olarak artmasıdır. Belirtilen gerekçeyle alınan bu piyasadan çekme ve toplatılma kararı son derece yerindedir ve tartışma konusu dışındadır. Burada tartışılması gereken; etki ve yan etki profili bakımından "rofekoksib" e benzeyen ve aynı gruptan ("koksib" grubu) olan diğer ilaçlara sağlık otoritesinin ve doktorların yaklaşımı ve halkın bu konuda bilgilendirilmesidir. Ülkemizde "koksib" grubundan, yukarıda bahsedilen "rofekoksib" grubu haricinde, "selekoksib" etken maddesini içeren Celebrex bulunmaktadır.

Herşeyden önce bilinmesi gereken; bir ilacın kullanıma girdikten sonra farkedilen ciddi yan etkileri nedeniyle kullanımının askıya alınması veya tamamen kullanımdan kaldırılması, ne ilk örnektir ne de "rofekoksib" etken maddesi içeren ilaçlar, bu konuda son örnek olacaktır. İlaçlar ruhsat alıp eczanelerde satılmadan önce kısıtlı sayıda gönüllüde denenmektedir.

Bu aşamada ilaçların ciddi yan etkilerini gözlemlemek her zaman mümkün olmamaktadır. Bunun nedeni, ilacın bu aşamada kısıtlı sayıda hastada kullanılmasının ötesinde, hastaların gerçek yaşamdan farklı olarak "seçilmiş" hastalar olmasıdır. İlacın ruhsat başvurusu yapılmadan önce yürütülen klinik çalışmalarda, özellikle düşük oranda görülen yan etkileri gözlemlemek mümkün olmayabilir. Ayrıca hastalar, gerek yaş, cinsiyet, seks gibi demografik özelliklerine ve gerekse hastalıklarının klinik gidişine göre "standartize" edildikleri için, bazı yan etkileri bu aşamada görmek mümkün olmayabilir. Bu açıklamadan da anlaşılacağı üzere, tedaviye giren yeni ilaçların son derece güvenilir olduğunu, hiçbir ciddi yan etkisi olmadığını ileri sürmek, akılcı bir yaklaşım değildir. İlaç piyasaya çıktıktan sonra yapılan "pazarlama sonrası gözlem" çalışmaları veya rutin, reçetelenerek kullanımı esnasında ortaya çıkan istenmeyen etkilerin rapor edilmesi, ilacın özellikle ciddi, hayatı tehdit eden istenmeyen etkilerinin ortaya çıkmasında ve sağlık otoritelerinin buna yönelik tedbir almasında son derece önemlidir. İlaçların istenmeyen etkilerini izleme ve önleme çalışmaları, farmakovijilans çalışmaları olarak bilinmektedir. Ülkemizde bu amaçla Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü bünyesinde 1980'li yıllarda "Türk İlaç Advers Etkileri İzleme ve Değerlendirme Merkezi" (TADMER) kurulmasına rağmen, bu sistem, çeşitli nedenlerle efektif çalışmamaktadır. Eldeki verilerle Türkiye'de, nerdeyse herhangi bir ilacın ciddi veya ciddi olmayan herhangi bir yan etki oluşturduğunu ileri sürmek mümkün değildir. Dolayısıyla bu örnekte veya daha önce yaşanan ilaç toplama kararlarının hiçbirinde ülkemizdeki farmakovijilans sisteminin verilerinden yola çıkarak karar almak mümkün olmamış, farmakovijilans sistemi sağlıklı işleyen ülkelerin verilerinden veya ilaç firmalarının yürüttüğü klinik çalışmalardan yola çıkarak karar verilmiştir.

Eczanelerden toplatılan "Rofekoksib" etken maddesinin de içinde bulunduğu ve "koksibler" olarak bilinen ilaçların kullanılışıyla ilgili olarak bilgi vermek gerekirse; bu grup ilaçlar, genel olarak çeşitli romatizmal hastalıklarda inflamasyonun semptomatik tedavisinde (antiinflamatuvar) ve ağrı kesici (analjezik) olarak kullanılmaktadır. Bu amaçla kullanılan ve

Basın Bildirisi

“nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar” (NSAİİ) denilen oldukça fazla sayıda ilaç, tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de bulunmaktadır. “Koksib” grubu ilaçların geliştirilmesinde en önemli rasyonel; çok daha etkin analjezik veya antiinflamatuvar bir ilaç geliştirmek değil, klasik NSAİİ’lerde, ilaçtan ilaca ve kişiden kişiye farklı olmakla birlikte ortak bir yan etki olarak görülen gastrointestinal yan etkilerden sakınmaktır. Klinik çalışmalar genel olarak “koksib” grubu ilaçların gastrointestinal yan etkilerinin klasik NSAİİ’lerden daha düşük olduğunu gösterse de, bu klinik çalışmalar esnasında “koksib” lerin ciddi kardiyovasküler yan etkilerinin klasik NSAİİ’lerden fazla olduğu görülmüş ve bu gerekçeyle “rofekoksib” etken maddesini taşıyan ilaç, üretici firma tarafından piyasadan toplatılmıştır.

Bu aşamada sorulacak kritik soru; “rofekoksib” grubu ilaçlar için geçerli olan kaygıların tüm “koksib” grubu ilaçlar için geçerli olup olmayacağıdır. Yapılan gerek deneysel çalışmalar ve gerekse klinik çalışmalar ile farmakovijilans verileri, ciddi kardiyovasküler yan etkilerin “rofekoksib” molekülüne bağlı bir yan etki olmaktan çok, “koksib” grubuna has bir yan etki olduğunu telkin etmektedir. Gerek mevcut farmakovijilans verilerinin ve gerekse mevcut klinik çalışmaların sonuçlarının yansız olarak değerlendirilmesiyle bu konuda daha objektif bir bilgi edilebilecektir. Bu yapılmıyana kadar, ülkemizde endikasyon dışı ve nesnel değerlendirmeler yapılmaksızın ve reçetesiz, kulaktan dolma bilgilerle ilaç kullanımının çok yaygın olduğu gözönüne alınarak “koksib” grubu ilaçların kullanımının askıya alınması ve yenilerinin piyasaya verilmemesi; ülkemiz gerçeklerine uygun, akılcı bir yaklaşım olur. Mevcut verilerin tarafsız bilim adamları tarafından yansız olarak

değerlendirilmesinden sonra ve kullanılışıyla ilgili bazı kısıtlamalarla bu grup ilaçların kullanılması tekrar gündeme gelebilir.

Şu aşamada “koksib” grubu ilaçların kullanılışıyla ilgili aşağıdaki hususlara dikkat edilmesi, akılcı bir yaklaşım olacaktır.

1. Belirgin bir gastrointestinal sistem hastalığı olmayan ve gastrointestinal risk faktörü taşımayan hastalarda klasik NSAİİ’ler, “koksib”lere tercih edilmelidir.
2. Kardiyovasküler hastalığı olan veya kardiyovasküler risk faktörü taşıyan hastalarda “koksib”ler kullanılmamalıdır.
3. Bir gastrointestinal sistem hastalığı olan ve gastrointestinal risk faktörü taşıyan hastalarda gastrointestinal güvenirliliği daha yüksek klasik NSAİİ’ler kullanılmalıdır. Bu durumda NSAİİ’lerle birlikte gastroprotektif etkili veya mide asit salgısı salınımı inhibe eden ilaçların birlikte kullanılması mümkün olabilir.
4. Tüm ilaçlar için geçerli olduğu gibi, “koksib” grubu ilaçları da halkımız eş dostun önerisiyle ve doktora danışmadan kullanmamalıdır.
5. Daha doğru ve ihtiyatlı bir davranış olarak hekimler de, koksib grubu ilaçları şimdilik kullanmamaya gayret ederek, diğer NSAİİ ilaçları yeğlemelidirler.
6. Piyasaya yeni çıkan ilaçların, ilk yıllarda, belli referans merkezler ve uzmanlar tarafından denetim altında kullanılmasının tıp camiasında özendirilmesi ve ilaç üreticileri ile pazarlamacıların faaliyetlerini bu ilke doğrultusunda sürdürmeleri sağlanmalıdır.

Ekonomik Sistem ve İlaç

Prof. Dr. Nurettin ABACIOĞLU

Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı

Türk Farmakoloji Derneği (TFD), COX-2 inhibitörleriyle ilgili bir basın açıklaması yaptı. Bu basın açıklaması kamu yararına çalışan bir dernek olan TFD'nin kamusal görevleri arasında olan kamuoyunu bilgilendirme etkinliği olarak değerlendirilmelidir. Demek Yönetimi'nin konuya gösterdiği duyarlılık, gelecek açısından bu türden fonksiyonların yerine getirileceğine dair bir umut oluşturmuştur. Gerçekte, ilaçla bu denli yakın olan bir kuruluşun bu girişim ve etkinlikleri daha sık ve yaygın bir biçimde gerçekleştirmesi kamusal bir beklentidir.

Türkiye'de yakın tarihler bakımından gerçekleşen ilaçla ilgili iki olay, yeniden ve ekonomik sistem bağlamında değerlendirmeye değerdir. Eritropoietin ve koksiblerle ilgili yaşanan gelişmeler hem ulusal, hem de uluslararası düzeyde ilaç sorunsalının, ekonomik sistemle son derece örtüşen özelliklerden kaynaklandığını göstermektedir.

Sağlığın tanımından ilaca

Ekonomik ve siyasi bir sistem olarak kapitalizminin, sağlık ve ilaç sorunlarındaki perspektifini yakalamak için bazı indikatörlere bakmak gerekir. Bunlardan ilki sağlık tanımıdır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO-DSÖ) sağlığı, "fiziksel, ruhsal ve sosyal yönden tam bir iyilik hali" olarak tanımlamaktadır. Bu tanım, yaygın bir onayla literatürün baş köşesinde oturmaktadır. Tanımın içeriğinde, başta iki dinamikten söz edilmektedir. Bunlar: i) fiziksel-ruhsal iyilik hali ve ii) sosyal iyilik halidir. Fiziksel-ruhsal iyilik hali, sağlığı biyolojik bir süreç olarak dualist bakış açısıyla bireye özgü kılan bir yaklaşımdır. Beşeri sermaye olarak bireyin içerisinde var olduğu toplumsal yapı ise, üretim süreçlerindeki "emek" kavramıyla ilintilidir. Çünkü bireyin değer yaratıcı olarak meta ya da hizmet üretim çaba ve süreçlerinin tümü "emek" olarak tanımlanabilir. Diğer

bir tanımlamayla, çalışan kişiyle ögeleri bilinçli olarak dönüştürülen doğal dünya arasındaki bir etkileşimdir. Bu bağlamda, tanımda yer alan fiziksel-ruhsal iyilik halinin, üretim süreçlerinde "emek" kavramıyla ilintisi muğlaklık içermektedir. Sosyal iyilik halinin var olabilmesi için bireyin sınıfsız bir toplumda yaşaması, üretim süreçlerinden eşitlikçi olarak yetenekleri ve gereksinimi oranında yararlanması koşulu gerekmektedir. Kapitalist ekonomik düzenler sınıfsal bir yapıya dayandığından, ne sağlık ve ilaç hizmetlerinin üretilmesi ve ne de bundan tek tek bireylerin, ya da toplumun yararlanmasını sağlayacak bir yaşam örgüsü ve kurgusu söz konusu olamamaktadır.

İlaca ilişkin sorunlar çok çeşitli ve bu kısa yazının çapını aşan bir düzeydedir. İlaç ve üretim teknolojileri, süreç olarak özel sermaye birikiminin yeniden var edildiği iktisadi faaliyetleri içermektedir. Kuşkusuz bu süreç içerisinde sabit sermaye yatırımları ile değişken sermayenin yeniden biçimleniş süreci, yani sermaye-emek arasındaki antagonist gelişim dinamikleri, ilacın gerek üretim ve gerekse tüketim süreçlerini önemle etkilemektedir.

İlacın özellikleri

İlaç, farmakolojik tanımı bir yana, herhangi bir metadan farklılık göstermez. Ancak var olan metalden öznel olarak farklılaştığı önemli özellikleri de vardır. Herşeyden önce ilaca olan talep esnek değildir. Yani bir ilacın başka bir ilaçla ikame edilebilirliği ancak endikasyon alanı ile sınırlıdır. Tüketimi isteğe bağlı değildir. İlaça olan gereksinim, fiyattan hiç etkilenmez. İlacın kullanımıyla ilgili karar veren, bedelini ödeyen ve kullananın farklı bireyler ya da taraflar olması tüketim sürecini çok özel kılar. Hastanın ilaç seçiminde rolü ve etkisi yoktur. İş uzmanlara aittir. Etkisinin dönüşümsüz olması, "hemen kullan ve anında tüket" malı olması ve iade edilebilen bir mal cinsi olmaması onu diğer bütün ürünlerden farklı kılar.

İşte böylesi önemli ve "onsuz olunamaz" bir ürün olan ilacın, var olan ekonomik koşullardaki üretim biçimi ve süreci, üretici sermayeye önemli girdiler sağlamakta ve karlarını maksimize edebilme olanağı sunmaktadır.

Ekonomik Sistem ve İlaç

Gerek eritropoietin ve gerekse koksibler patent koruması altında olan ilaçlardır. Yani bu ilaçlarla ilgili olarak innovatör firmaların piyasa üzerinde tekelleri mevcuttur. Bu bağlamda, araştırma geliştirme (Ar-Ge) faaliyetlerinin ilaç sektörü içerisindeki büyüklüğüne de değinmek gerekir.

Kapitalist sistem ve ilaç sanayiinde bir üretim süreci olarak Ar-Ge çalışmaları

Kapitalist sistemde, ulusal ölçekteki ilaç endüstrileri, diğer sanayi sektörleriyle benzer olarak "karlılık" ve "eksik tüketim krizleri"ni yaşamaktadır. İlaç endüstrisi özelinde krizler, sektörün yapısal özelliklerine ve bu anlamdaki rekabet koşullarına dayalıdır. Sektörel etkinlik olarak ilaç sanayinin yapısı, a) pazara yeni firmaların girebilmesindeki kolaylık veya zorluk dereceleri ile, b) sanayideki üretim ve satışların kaç firma tarafından gerçekleştirildiği kriterlerine göre şekillenmektedir. İlaç sektöründe, karlılık krizinin aşılmasının ilk adımı, uluslararasılaşmaya dayalı rekabettir. Bu da, doğrudan Ar-Ge (Araştırma-Geliştirme) çalışmaları yapabilmek kapasitesine ve sonuçta da "kar maksimizasyonu" yaratmaya dayanmaktadır. Ar-Ge çalışmaları gerçekte sermayenin kendi arasındaki asal rekabet biçimidir ve "rekabete yönelik buluş" süreci olarak tanımlanır. Süreçte firmalar, yeni ürün olarak ilaca ve onun endikasyonuna ilişkin temel bilimsel bilgi üretimi ve geliştirilmesini yaparlar. Böylelikle firmalar arası, rekabet stratejisi de işlevsel olarak sağlanmış olur. Bilimsel araştırma yapılması ve teknoloji geliştirilmesi, sistemin yeniden kendisini üretim sürecidir. Bu bağlamda da, sürekli yeni ürün geliştirmek ve ürünlerden daha iyileri (etkinleri) ya da taklitleri yapılınca değin, "tekel karları" elde etmek amacına dayanmaktadır. Bu bakımdan Ar-Ge faaliyetleri, pazarlama ve satış faaliyet ve giderlerinden gerçekte büyüklük olarak daha önde gelmektedir ve yüksek maliyetli yatırımı gerektirmektedir. Yeni bir molekülün keşiften, ruhsatlı bir ilaç haline gelebilmesi, ortalama on bin kimyasal arasından birinin kazanabileceği bir başarıdır. Maliyet giderlerinin 300-600 milyon dolar arası değiştiği hesaplanmaktadır. Bu harcama ilacın kendisini var eden sermayeye dönük yüzdür. Bu türden bir molekül, ilaç olarak kendi üzerine patentleyebilen bir firmanın bu ilaçla ilgili tanıtım, satış ve pazarlama giderleri için yaptığı faaliyetler de ilacın topluma (sağlık sektöründeki hekim, eczacı ve diğerleri) dönük yüzünü

oluşturmaktadır. Sonuçta ilaç firmaları, her yeni molekülden hem içe ve hem de dışa dönük faaliyetler harcamasını amorti edecek ve kara geçmeyi sağlayacak bir düzlem yakalama beklentisi içindedir.

Ar-Ge çalışmaları tekel karını maksimize etme amacına yönelik olmakla beraber, bu karı elde edinceye değin bazı riskler de taşır. Bu risklerin başında genel neden olarak araştırma faaliyet ürününün (bilgi) kamu malı olma özelliğinin bulunmasıdır. Özel nedenlere bağlı riskler ise a) zaman harcatıcı olması, b) çok yüksek masraflı yatırım ve harcamaları gerektirmesi, c) yeni bir kimyasal bileşiğin ilaç olabilmedeki düşük başarı şansı ve d) rakipler tarafından taklit kolaylığı olarak sınıflandırılabilir.

Yukarıda anlatıldığı üzere, ilaç sanayiinde Ar-Ge çalışmaları "rekabete yönelik buluş" süreci olarak her zaman sektör içi karşılıklı riskler taşımakla beraber, Ar-Ge'nin taşıdığı riski azaltmak amacıyla "uluslararası patent sistemi" nin sağladığı korumadan da yararlanılmaya çalışılmaktadır.

Patent ve ilaç

Patent, başkalarının belirli bir ürünün üretimi, kullanımı ve satışından veya üretim yönteminden yararlanmayı belirli bir süre men edebilmek için sahiplerine ve haklarını buluş sahiplerinden alan kimselere, hükümetler tarafından verilen hukuki bir imtiyazdır. Sınai mülkiyet haklarından biri olan patent ya da ihtira berati, bir sınai veya ticari icadın kullanma hakkını temsil eder. İlaçta patent, Dünya Ticaret Örgütü (WTO) anlaşmasını imzalayan ülkelerin başka kabul yükümlülükleri arasında olan uluslararası mevzuat içerisinde düzenlenmiş vaziyettedir. GATS anlaşması ve onun eki olan TRIPS anlaşması gibi uluslararası düzenlemeler bu türden hukuki düzenlemelerdir. Türkiye sayılan bütün düzenlemelerin siyaseten tarafıdır.

Küresel satış hasılları yüksek ilaçlar: Eritropoietin ve koksibler

Yukarıdan beri ilişkilendirilmekte olan ilaçlar temelinde (eritropoietin ve koksibler) 2000-2002 arası küresel satış hasılları gözden geçirildiğinde 2000 yılında 10 terapötik grup içerisinde satış hasıla değeri

Tablo 1. 2000-2002 arasında tedavi sınıflarına dayalı küresel farmasötik satışlarda yaratılan değer*

| Dünya Resmi Tedavi Sınıfları | 2000 Sıra | 2000 Satışları | %Küresel Satışlar | %Büyüme (Sabit\$) | 2000 Sıra | 2000 Satışları | %Küresel Satışlar | %Büyüme (Sabit\$) | 2000 Sıra | 2000 Satışları | %Küresel Satışlar | %Büyüme (Sabit\$) |
|--|-----------|----------------|-------------------|-------------------|-----------|----------------|-------------------|-------------------|-----------|----------------|-------------------|-------------------|
| Antiülserler | 1 | 17.4 | 5.5 | %13 | 1 | 19.5 | 6 | %+14 | 1 | 21.9 | 6 | +9 |
| Kolesterol ve Trigliserit Düşürücüler | 2 | 15.9 | 5.0 | 21 | 2 | 18.9 | 5 | +22 | 2 | 21.7 | 5 | +12 |
| Antidepresanlar | 3 | 13.4 | 4.2 | 18 | 3 | 15.9 | 5 | +20 | 3 | 17.1 | 4 | +5 |
| Kalsiyum Antagonistleri, (Sade) | 4 | 9.8 | 3.1 | 2 | 5 | 9.9 | 3 | +4 | 4 | 11.3 | 3 | +1 |
| Antiromatik Non-Steroidaller | 5 | 9.5 | 3.0 | 26 | 4 | 10.9 | 3 | +19 | 5 | 9.9 | 3 | -1 |
| ADE İnhibitörleri, (Sade) | 6 | 7.3 | 2.3 | 3 | 8 | 7.5 | 2 | +5 | 6 | 9.5 | 2 | +19 |
| Sephalosporinler ve Kombinasyonlar | 7 | 6.9 | 2.2 | -5 | 9 | 6.7 | 2 | 0 | 8 | 8.0 | 2 | +2 |
| Antipsikotikler | 8 | 6.0 | 1.9 | 22 | 6 | 7.7 | 2 | +30 | 9 | 7.8 | 2 | 0 |
| Non-Narkotik Analjezikler | 9 | 6.0 | 1.9 | 3 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Oral Antidiyabetikler | 10 | 5.9 | 1.9 | 26 | 7 | 7.6 | 2 | +30 | 10 | 7.6 | 2 | -3 |
| Antihistaminikler, Sistemik | - | - | - | - | 10 | 6.7 | 2 | +22 | - | - | - | - |
| Eritropoietinler | - | - | - | - | - | - | - | - | 7 | 8.1 | 2 | +18 |
| 3.Düzye ATK'deki Temel 10 Grup Toplamı | | 98.2\$ | 31.0 | +13 | | 111.3\$ | 32 | +16 | | 122.8\$ | 31 | +6 |

N. Abacıoğlu tarafından IMS verilerinden düzenlenmiştir. *ATK: Alfabetik Tedavi Kategorisi

ve % oranı bakımından ilk grup, antiülser ilaçlardır (Tablo 1). İlk 10 grup için 2000 yılı satış hasıla değeri, 98.2 milyar ABD \$ dır. Bu değer küresel satışların %31 ine denk düşmektedir. 2001 yılında ise, toplam satış hasılası 111.3 milyar ABD \$ olarak gerçekleşmiştir. Bir önceki yıla göre başlıca fark, non-narkotik analjezik ilaçların ilk 10 terapötik grupta yerini antihistaminiklere bırakmış olmasıdır. İlk 10 terapötik grup içine giren ilaçlarla gerçekleştirilen satış hasıla oranı %32 olup, yine bu dönemde pazarın büyüme oranı %16 olmuştur. 2002 yılında da ilk 10 terapötik ilaçlar pazarında %6 lık bir büyüme gerçekleşmiş ve 122.8 milyar ABD \$ lık bir satış hasılası gerçekleşmiştir.

Bütün yıllar bakımından ilk 3 sırayı paylaşan ilaç grupları sırasıyla, antiülserler, kolesterol ve trigliserit düşürücüler ile antidepresanlardır. 2000-2002 yılları arasında ilk 10 a giren terapötik gruplar sistemik olarak sınıflandırıldığında başlıca 6 grubun olduğu görülmektedir. Bunlar: i) Kardiyovasküler ve hematopoetik sistem ilaçları (Kolesterol ve trigliserit düşürücüler, Kalsiyum antagonistleri, ADE inhibitörleri, Eritropoietinler); ii) Santral sinir sistemi ilaçları (Antidepresanlar, Antipsikotikler); iii) Antiinfektifler (Sephalosporinler ve Kombinasyonlar); iv) Sindirim sistemi (Antiülserler); v) Endokrin ve metabolizma ilaçları (Oral antidiyabetikler); vi) Analjezik ve antialerjik ilaçlar (Sistemik antihistaminikler, Non-narkotik analjezikler,

Antiromatik non-steroidaller) dır. Buradan çıkarılacak temel sonuç, terapötik grupların en sık görülen hastalıkların tedavisiyle ilgili endikasyon alanlarına sahip oldukları ve bu bağlamda da üzerinde en çok AR-GE etkinlikleri yürütülen ilaçlar olduklarıdır. Bu da bu alanlarda AR-GE çalışması yürütebilen firmaların pazar büyüklüğü bakımından başı çeken lokomotif kuruluşlar olacağı ve pazarda da yoğunlaşmanın bu temelde geliştiği gerçeğidir.

2000-2002 yılları arasında küresel ölçekte satış değeri yaratan ilaçlara ait çeşitli veriler Tablo 2 ve 3 de toplanmıştır.

Tablo 2'de herhangi bir sıralamaya bağlı olmaksızın 2000-2002 arası ilk 10 ilaç listesine giren ilaçların tedavi grupları ve etken madde içerikleri bakımından sınıflandırılması yapılmıştır. Ayrıca ilk 10 ilacın Türkiye'de bulunup, bulunmadığı ve varsa piyasadaki adetleri ile farmasötik şekilleri listelenmiştir.

Bir antiülser ilacı olan ve omeprazol etken maddesini içeren Losec/Prilosec, Türkiye'de de satışta olan ilaçlardan bir tanesidir. Türkiye'de, omeprazol etken maddesini içeren 10 preparat üretilmektedir. 2000-2002 yılları arası ilk 10 ilaç listesi içerisinde yer alan ve amlipidin içeren Norvasc'da Türkiye'de üretilmektedir ve etken maddeyi içeren 10 preparat bulunmaktadır. 2002 itibarıyla bir selekoksib türevi ilaç ilk kez olarak

Basın Bildirisi

Tablo 2. 2000-2002 arası satış değeri oluşturan ilk 10 ilacın tedavi grubu ve etken madde bakımından sınıflandırılması

| Dünya Resmi Tedavi Sınıfları | Tedavi Grubu | Etken Madde | Türkiye* | Türkiye'deki Farmasötik Şekilleri |
|------------------------------|--------------------|--------------|------------|-----------------------------------|
| Losec/Prilosec | Antiülser | Omeprazol | -(10 Adet) | Kapsül Mikropellet kapsül |
| Lipitor | Antihiperlipidemik | Atorvastatin | -(2 Adet) | Film tablet |
| Zocor | Antihiperlipidemik | Simvastatin | +(4 Adet) | Tablet Film tablet |
| Norvasc | Kalsiyum Kanal Bl. | Amlopidin | -(10 Adet) | Tablet |
| Ogastro/Prevacid | Antiülser | Lansoprazol | -(8 Adet) | Mikropellet kapsül |
| Prozac | Antidepresan | Fluoksetin | -(7 Adet) | Kapsül Likit |
| Seroxat/Paxil | Antidepreson | Paroksetin | -(1 Adet) | Film tablet |
| Zyprexa | Nöroleptik | Olanzapin | -(1 Adet) | Film tablet |
| Celebrex | Antiinflamatuvar | Selekoksisib | +(1 Adet) | Kapsül |
| Zolof | Antidepresan | Sertalin | +(3 Adet) | Kapsül Tablet |
| Erypo** | Eritropoietin | Epoetin alfa | - | - |
| Vioxx | Antiinflamatuvar | Refokoksib | -(1 Adet) | Tablet |

N. Abacıoğlu tarafından IMS verilerinden düzenlenmiştir.

*2002'de Türkiye'de bulunan ilaç sayısı; ** 2004 itibarıyla Türkiye'de iki firmaya ait ruhsatlı preparat bulunmaktadır.

Tablo 1. 2000-2002 arası 10 ilacın küresel farmasötik satışlarda yaratılan değer*

| Dünya Resmi Tedavi Sınıfları | 2000 Sıra | 2000 Satışları** (Milyar \$) | %Küresel Satışlar | %Büyüme (Sabit\$) | 2000 Sıra | 2000 Satışları** (Milyar \$) | %Büyüme (Sabit\$) | 2000 Sıra | 2000 Satışları** (Milyar \$) | %Büyüme (Sabit\$) |
|------------------------------|-----------|------------------------------|-------------------|-------------------|-----------|------------------------------|-------------------|-----------|------------------------------|-------------------|
| Losec/Prilosec | 1 | 6.1 | %1.9 | %9 | 2 | 6.1 | %0 | 3 | 5.2 | %-19 |
| Lipitor | 2 | 5.4 | 1.7 | %44 | 1 | 7.0 | +31 | 1 | 8.6 | +20 |
| Zocor | 3 | 4.4 | 1.4 | %15 | 3 | 5.3 | +25 | 2 | 6.2 | 13 |
| Norvasc | 4 | 3.3 | 1.1 | %15 | 4 | 3.7 | +14 | 5 | 4.0 | +6 |
| Ogastro/Prevacid | 5 | 3.1 | 1.0 | %33 | 5 | 3.5 | +13 | 7 | 3.6 | +3 |
| Prozac | 6 | 2.9 | 0.9 | %-1 | - | - | - | - | - | - |
| Seroxat/Paxil | 7 | 2.4 | 0.8 | %20 | 9 | 2.8 | +19 | 8 | 3.3 | +13 |
| Zyprexa | 8 | 2.4 | 0.8 | %30 | 6 | 3.2 | +35 | 4 | 4.0 | +21 |
| Celebrex | 9 | 2.4 | 0.7 | %65 | 7 | 3.1 | +32 | 9 | 3.1 | -1 |
| Zolof | 10 | 2.2 | 0.7 | %12 | - | - | - | 10 | 2.9 | +12 |
| Erypo | - | - | - | - | 8 | 2.9 | +35 | 6 | 3.8 | +18 |
| Vioxx | - | - | - | - | 10 | 2.6 | +44 | - | - | - |
| İlk 10 Ürün toplamı | | \$34.5 | %10.9 | %21 | | \$40.2 | %22 | | \$44.7 | %11 |

N. Abacıoğlu tarafından IMS verilerinden düzenlenmiştir.

2000 yılı için kaynak: World Review 2001 (Büyüme sabit ABD \$ kuruna göre ölçülmüştür)

*2001 yılı için kaynak: IMS World Review 2002. *Not: Veriler, yukarıya doğru 53 haftalık ABD satışlarından hesaplanmıştır.

*2002 yılı için kaynak: IMS World Review 2003. *Not: Veriler, yukarıya doğru 53 haftalık ABD satışlarından hesaplanmıştır.

** Pazarda satış: milyar \$

dünyadaki eğilime uygun olarak Türkiye kliniklerinde de kullanılırken, eritropoietin henüz Türkiye'de ruhsatlandırma aşamasındaydı. 2004 yılı itibarıyla epoetin a Türkiye'de de 2 ayrı firmaya bağlı 3 ruhsatlı preparat olarak kullanılmaya başlandı.

Tablo 3 de ise, ilk 10 ilacın küresel farmasötik satışlarda yarattığı değerlere ilişkin veriler gösterilmektedir. Bu tablo parametrik olarak dört veriye yer vermektedir. Bunlar sırasıyla, ilaçların yıllara göre en büyük değerden küçüğe doğru sıralanışları, milyar

Basın Bildirisi

Ş cinsinden satış değerleri ile bunların % değerleri (sadece 2000 yılı için) ve her ilacın sabit \$ kuru üzerinden piyasadaki % büyüme değerleridir.

Bahse konu olan, iki ilaç (eritropoietin, rofekoksib) küresel satış hasılası, ya da ilk 10 ilaç içindeki yeri bakımından 2000 yılı başından bu yana dünyada inovatör firmalarına "kar maksimizasyonu" bakımından önemli kazanç sağlayan ilaçlar olarak görünmektedir. Eritropoietin 2004 yılı itibariyle iki farklı firmaya ait 3 ruhsatlı ilaçla Türkiye pazarında da satılmaktadır. SSK skandalı ile ortaya çıkan durum, pazar içi rekabete dayalı görünmektedir. Kamu ihalelerine girecek az sayıda firmaya ait müstahzar olduğunda, rekabetin engellenmesi ve piyasa tekeli sağlanması açısından değişik uygulamalar gündeme gelebilmektedir. Yine Türkiye pazarında 6 değişik firmaya ait rofekoksib içeren çeşitli tablet müstahzarlar ile bir firma skalasında üretilen başka bir koksib türevi (selekoksib) ilaç bulunmaktadır. İlk gruptan (refekoksib) bir müstahzarın uluslararası düzeyde geri çekme ile piyasalardan kaldırılması, marka ilaca ilişkin pazar sonrası takip (post marketing surveillance) sırasında istenmeyen-ters bir reaksiyonla karşılaşıldığını somut olarak kanıtlamaktadır. Nitekim ana firma buna ilişkin bir kamuoyu açıklaması da yapmıştır. Bu grup ilaçlara ilişkin çeşitli ülkelerdeki ruhsatlandırma faaliyetlerinde

bu denli acele edilmiş olmasının önemli dayanaklarından birisi, patent işleminden sonra, piyasada tekel konumuyla azami ölçüde kar edebilme dürtüsüne dayanmaktadır.

Sonuç

Bu özetleme çabaları, sistemin kontrolündeki güçlüğü, özgün olarak sistemin iktisadi karakterine dayalı olduğunu göstermektedir. Sağlık ve ilaç, onları salt bir meta ve kar aracı olarak üreten kapitalist sistemce, toplumsal karakterlerine uygun kamusal hizmet ve araçları olma özellikleriyle tasarruf edemez. Bu anlamda, ilgili meslek kuruluşları olan Türk Tabipleri Birliği (TTB), Türk Eczacıları Birliği (TEB) ve Türk Farmakoloji Derneği (TFD)'ne kamu yararının kollanması bakımından çok önemli görevler düşmektedir.

Meraklısı için 2 kaynak:

- 1- ABACIOĞLU N (Nisan-2004) Uluslararası Pazar İstatistikleri ve Dünya İlaç Sanayii: 1999-2003 Döneminden 2005'e Projeksiyon, SoL Meclis Sağlık Komisyonu Raporu-İstanbul
- 2- ABACIOĞLU N (2001) Sorularla İlacın Ekonomi-Politiği, AEOB İlaç Forumu 19, 2, 56-62



Türk Farmakoloji Derneği Üyeleri,

Türk Farmakoloji Derneği bazı ilaç firmalarımızın desteğiyle üyelerimizin bilimsel etkinliklere katılımlarını sağlamak amacıyla aşağıdaki bursları temin etmiştir.

Bursun adı:

Türk Farmakoloji Derneği-Glaxosmithkline (GSK) Yurtdışı Bilimsel Etkinlik Seyahat Bursu

Burs sayısı: 2

Sağlanacak destek:

- Adayın bulunduğu şehir-kongrenin yapılacağı şehir gidiş-dönüş uçak bilet ücreti
- Kongre katılım ücreti.
- Konaklama desteği (250 USD). Konaklama bedelinin gerektiğinde kalan kısmı aday tarafından karşılanacaktır. Uçak biletleri ve 250 USD konaklama desteği doğrudan GSK tarafından katılımcıya verilecektir. Kongre kayıt ücretleri ise katılımcı tarafından yatırıldıktan sonra GSK tarafından ödenecektir. Katılımcı kongre dönüşü gerekli belgeleri GSK'ye teslim edecektir.

Adayların seçimi: Adaylar, 3'ü Türk Farmakoloji Derneği yönetim kurulu üyesi, 4'ü Türk Farmakoloji Derneği yönetim kurulunun belirlediği Türk Farmakoloji Derneği'ne üye üniversite öğretim üyesi ve 1 GSK temsilcisinin katıldığı kurul tarafından, aşağıda belirtilen koşullar dikkate alınarak seçilecektir. Burslar için 2005 dönemi için son başvuru tarihleri 1 Aralık 2004 ve 1 Mayıs 2005 dir. Seçici kurul son başvuru tarihinden sonra 45 gün içinde değerlendirmesini yaparak sonucu yazılı olarak adaylara bildirecektir. Bursu kazandığı halde kongreye katılmayan adaylar, o tarihe kadar GSK tarafından yapılan harcamaları (kongre kayıt ücreti, ulaşım ve konaklama desteği) firmaya geri ödemek zorundadırlar.

Burslara başvuru koşulları:

- TFD üyesi olmak
- Halen bir üniversitede çalışıyor olmak
- Farmakoloji alanında doktorasını veya tıpta uzmanlığını tamamlamış olmak.
- Aday bildiriye sunacak kişi olmalıdır. Bildiride birden fazla isim olması durumunda, öteki araştırmacılar tarafından adayın başvurusunun kabul edildiğini gösteren imzalı bir belgenin başvuru formuna eklenmesi gerekmektedir.
- Etkinlikte sunulacak çalışmanın tamamının ya da önemli bir bölümünün Türkiye'de yapılmış olması gerekmektedir.
- Türk Farmakoloji Derneği yönetim kurulu üyeleri bu burslara başvuramazlar.

Bursun adı:

Türk Farmakoloji Derneği Bilimsel Etkinlik Destekleme Bursu

Burs miktarı:

Yılda toplam 1500 USD destek sağlanacaktır. Bir katılımcıya en fazla 500 USD verilecektir.

Sağlanacak destek:

Bu destekten amaç; adayın yurtiçi veya yurtdışı bilimsel etkinliklere (kongre veya kısa süreli araştırma) katılımı için yapacağı harcamalara (ulaşım, konaklama, kayıt ücreti) kısmi katkı sağlamaktır. Öncelik yurt dışı bilimsel etkinlikler için başvuran adaylara verilecektir.

Adayların seçimi: Adaylar, 3'ü Türk Farmakoloji Derneği yönetim kurulu üyesi, 4'ü Türk Farmakoloji Derneği yönetim kurulunun belirlediği Türk Farmakoloji Derneği'ne üye üniversite öğretim üyesinin katıldığı kurul tarafından, aşağıda belirtilen koşullar dikkate alınarak seçilecektir. 2005 yılı burs programına son başvuru tarihleri 1 Aralık 2004 ve 1 Mayıs 2005 dir. Seçici kurul son başvuru tarihinden sonra 45 gün içinde değerlendirmesini yaparak sonucu yazılı olarak adaylara bildirecektir. Bursu kazandığı halde bilimsel etkinliğe katılmayan adaylar, kendilerine verilen desteği derneğe geri ödemek zorundadırlar. Adayların yararlandıkları bilimsel aktiviteye ilişkin bir raporu etkinlik dönüşü Türk Farmakoloji Derneğine sunmaları gerekmektedir.

Burslara başvuru koşulları:

- TFD üyesi olmak
- Halen bir üniversitede çalışıyor olmak
- Farmakoloji alanında doktorasını veya tıpta uzmanlığını tamamlamış olmak.
- Kongre için başvuru:
 - Aday bildiriye sunacak kişi olmalıdır. Adayların bildiri özeti gönderdiğine veya kabul edildiğine ilişkin bir belgeyi sunmaları gerekmektedir. Bildiride birden fazla isim olması durumunda, öteki araştırmacılar tarafından adayın başvurusunun kabul edildiğini gösteren imzalı bir belgenin başvuru formuna eklenmesi gerekmektedir.
 - Kongrede sunulacak çalışmanın tamamının ya da önemli bir bölümünün Türkiye'de yapılmış olması gerekmektedir.
- Kısa süreli araştırma bursu için başvuru: Araştırmanın yapılacağı yerden davet mektubunun sunulması gerekmektedir.
- Türk Farmakoloji Derneği yönetim kurulu üyeleri bu burslara başvuramazlar.

Sevgili hocalarım ve sevgili arkadaşlarım,

Türk Farmakoloji Derneği Farmakoloji Eğitiminde Kusaklararası Bilimsel Etkileşme Seminerleri Program'larından birini daha 2-4 Mart 2005 tarihlerinde Prof. Dr. Şahin AKMAN adına düzenleyeceğiz. Toplantımız Patalya Thermal Resort, Kızılcahamam, Ankara'da yapılacaktır. Otel ile ilgili bilgi almak isteyenler <http://www.patalyahotel.com.tr> adresini inceleyebilirler.

Bu toplantının duyurusu ayrıca bultenimiz aracılığı ile de yapılacaktır. Bültenin sizlere geç ulaşabileceğini düşünerek sizlere bu duyuruyu e-mail yolu ile de yapmayı uygun gördük. Bu listede bazı hocalarımız ve arkadaşlarımızın adresleri yanlış olabilir, bazılarının da olmayabilir. Yanlışlıkları düzeltmeme ve eksik olanları tamamlamama yardım ederseniz çok sevinirim.

Hepimizin çok iyi bildiği gibi bu toplantının amacı, Türk Farmakoloji Derneği Üyesi olan ve uzmanlığını/doktorasını bitirmiş, ancak doçent olmamış arkadaşlarımızın uzmanlık/doktora eğitimleri sonrasında gerek yurt içi gerekse yurt dışında yapmış olduğu çalışmalarını akademik nezaket ölçüleri içinde dinlemek, tartışmak, yapıcı eleştirilerde bulunmak ve bu arkadaşlarımıza daha sonraki çalışmalarında bilgi ve tecrübelerimiz dahilinde yol göstermektir. Ayrıca, yılda en az bir kez de olsa, birbirimiz ile yaşadığımız şehirlerden ve ortamlardan farklı bir yerde buluşmak, sohbet etmek, eğlenmek ve aynı zamanda dinlenmek fırsatını bulmaktır.

Bu amaçlar ile, konuşmacı olmak isteyen arkadaşlarımdan ricam konuşma başlıkları ile birlikte 28 Ocak 2005 tarihine kadar bana haber vermeleridir.

Saygı ve sevgilerimle,

Doç. Dr. Bahar Tunctan

TFD Yönetim Kurulu Üyesi

Mersin Üniversitesi

Yenisehir Kampüsü

Eczacılık Fakültesi

Farmakoloji Ab.D.

33169, Mersin

Tel iş : 0 324 341 0605; 0 324 3412815 / 2633

Faks : 0 324 341 0605; 0 324 3413022

GSM : 0 533 2178095

E-mail : btunctan@yahoo.com veya btunctan@superonline.com veya btunctan@mersin.edu.tr

EPHAR 2004 Porto Farmakoloji Kongresinin Ardından

Yusuf ÖZTÜRK ve Özgür Devrim CAN

Anadolu Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji
Anabilim Dalı, Eskişehir.

Avrupa Farmakoloji Dernekleri Federasyonu (EPHAR)'ın 4. Kongresi, Portekiz'in Porto kentinde 14-17 Temmuz 2004 tarihleri arasında gerçekleşti. Atlas okyanusunun kıyısında kurulu bu kent çeşitli özellikleri bünyesinde barındıran ve tarihsel zenginliklerle dolu bir yerleşim merkezi konumundadır. Rio Douro nehrinin okyanusla birleşim noktasındaki Porto şehri tipik bir liman kenti görünümündedir. Şarapları ile ünlü bu kentte akdeniz iklimini sıcaklığını ve okyanus serinliğini aynı zamanda algılamamız pek şaşırtıcı olmayacaktır. Sıcak insanlarla dolu bu kentte çok kısa bir zaman önce yaşanan Avrupa Futbol Şampiyonasının coşkusunu da cadde ve sokaklarda görmemek olanaksızdı. Nehrin üzerindeki köprüleri, tarihi şarap imalathaneleri, nehir üzerindeki tekneleri, tramvayı ve tarihi binaları ile ziyaretçiler üzerinde çok güzel izlenimler bırakan bu kent EPHAR2004 kongresine ev sahipliği yaptı.

Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı olarak 3 kişi ile katıldığımız bu toplantıdan birkaç gün önce geldiğimiz Porto kentini gezerken, tesadüf eseri Porto Üniversitesi Eczacılık Fakültesinde Farmakoloji departmanını görme şansı yakalayıp Prof. Paulo Fresco ve Prof. Carla Diniz ile tanışma olanağı elde ettik. Toplantının yapıldığı Porto Üniversitesi kampüsünden uzakta ve şehir merkezinde yer alan bu departman bir anlamda ev sahibi konumda idi.

Kongre 14 Temmuz günü Porto Üniversitesi kampüsündeki Mühendislik Fakültesi binasında kayıt

ve açılış seremonisi ile başladı. Bu günün akşamı aynı fakültenin bahçesinde verilen akşam yemeğinde eski dostlar yine buluşma olanağı elde etmişti. Yiyecek ve içecek sıkıntısının çekilmediği bu akşam yemeğinin ardından kongre organizasyonu tarafından sağlanan otobüsler ile herkes ertesi gün tekrar buluşmak üzere şehir merkezine gitti.

15 Temmuz günü sabahından itibaren davetli sözlü sunumlar gerçekleştirildi ve posterler yerlerine asıldı. Diğer EPHAR kongrelerinde olduğu gibi Porto konferansında da serbest bildiriler yalnızca poster biçiminde sunuldu. Sözlü sunumlar Porto Üniversitesinin Mühendislik Fakültesi binasında gerçekleşirken, posterler aynı üniversitenin Ekonomi Fakültesinde sergilendi. Bu bina içinde ayrıca ticari firmaların sergileri de yer almaktaydı. Sergi açan ticari firmaların sayısının diğer kongrelere göre sanki bira daha az olduğu izlendi. Oldukça büyük ve kompleks bir bina olan Ekonomi Fakültesi içinde yerleşim düzeni biraz karmaşık durumdaydı ve posterlerin bulunmasında güçlükler yaşandı. Bu kongrede ayrıca ilk kez poster sunumlarında bir yenilik yapılmıştı: Her poster sahibi aynı zamanda 5 dakikalık bir sözlü anlatım ve 3 slayt ile posterde yer alan çalışmasını özetleyecekti. Ayrıca 3 dakikalık bir soru zamanı her poster için ayrılmıştı. Konu konu ayrı oturumlar halinde düzenlenen bu sözlü anlatımların Mühendislik Fakültesi binasında, posterlerin de Ekonomi Fakültesi Binasında yapılması aslında hiç kullanışlı olmamıştı. Çünkü insanlar yaklaşık iki bina arasında yaklaşık 200 m mesafe arasında sürekli mekik dokumak zorunda kaldılar. Ancak ancak posterlerin sözlü anlatım oturumlarına katılımın pek de yüksek olmadığı izlendi ve böylece beşer dakikalık sözlü anlatımların süresi 10-15 dakikaya kadar uzayabildi. Davetli sözlü sunumlar

EPHAR 2004 Porto Farmakoloji Kongresinin Ardından

da konulara göre ayrı ayrı oturumlar halinde gerçekleştirildi. Bu sunumlarda alanlarında otorite olan kişiler tarafından farmakolojinin "sıcak konuları" ele alındı. Kongrenin oturum aralarında çay, kahve ve meyva suyu ikramları hiç eksik olmazken, öğle yemekleri de açık büfe kokteyl olarak Ekonomi Fakültesinin ikinci katındaki yemekhanede gerçekleştirildi.

Kongre süresince 17 ülkeden toplam 94 davetli sözlü sunum gerçekleştirildi. Bu sunumların ülkelere göre dağılımı aşağıdaki biçimde olmuştur:

| Ülke | Sözlü Sunum Sayısı | % Oran |
|------------|--------------------|--------|
| ABD | 5 | 5.32 |
| Almanya | 17 | 18.09 |
| Avusturya | 1 | 1.06 |
| Belçika | 2 | 2.13 |
| Brezilya | 3 | 3.19 |
| Çin | 2 | 2.13 |
| Danimarka | 4 | 4.26 |
| Hollanda | 7 | 7.45 |
| İngiltere | 20 | 21.28 |
| İspanya | 5 | 5.32 |
| İsveç | 4 | 4.26 |
| İsviçre | 6 | 6.38 |
| İtalya | 6 | 6.38 |
| Kanada | 1 | 1.06 |
| Macaristan | 3 | 3.19 |
| Portekiz | 7 | 7.45 |
| Yunanistan | 1 | 1.06 |

Yukarıdaki tablo İngiltere'nin farmakoloji alanındaki gelişmişlik düzeyini ortaya koymaktadır. Kongre süresince 40 ülkenin bilim insanlarınca toplam 618 poster çalışması sergilendi. Bu posterlerin konulara göre dağılımı şu biçimde olmuştur:

- 1) Membranlar ve membranlardan taşınım
- 2) Kolinerjik Mekanizmalar
- 3) Adrenerjik Mekanizmalar

- 4) Serotonerjik Mekanizmalar
- 5) Glutamaterjik Mekanizmalar
- 6) Peptiderjik Mekanizmalar
- 7) Fosfolipaz ve Eikosanoidler
- 8) Reseptörler ve Sinyal Transdüksiyonu
- 9) Renin-Anjiyotensin Sistemi
- 10) Endokrin Farmakoloji
- 11) İmmunofarmakoloji ve Sitokinler
- 12) Farmakokinetik ve İlaç Metabolizması
- 13) Hastalık Modelleri
- 14) Klinik Çalışmalar ve İlaç Güvenliği
- 15) Toksikoloji
- 16) Doğal Ürünler
- 17) Farmakoloji Eğitimi

EPHAR2004'de poster sunan ülkelerin isimleri, poster sayıları ve bu posterlerin yüzdeleri aşağıdaki tabloda verilmiştir:

| Ülke | Poster Sunum Sayısı | % Oran |
|-----------------|---------------------|--------|
| ABD | 17 | 2.7 |
| Almanya | 8 | 1.3 |
| Avusturya | 7 | 1.1 |
| Belçika | 9 | 1.4 |
| Brezilya | 71 | 11.0 |
| Bulgaristan | 3 | 0.4 |
| Çek Cumhuriyeti | 11 | 1.7 |
| Danimarka | 1 | 0.2 |
| Estonya | 1 | 0.2 |
| Finlandiya | 4 | 0.6 |
| Fransa | 24 | 3.8 |
| Güney Kore | 1 | 0.2 |
| Hırvatistan | 17 | 2.7 |
| Hollanda | 5 | 0.8 |
| İngiltere | 44 | 7.1 |
| İran | 4 | 0.6 |
| İrlanda | 4 | 0.6 |

EPHAR 2004 Porto Farmakoloji Kongresinin Ardından

| | | |
|------------|----|------|
| İspanya | 77 | 12.4 |
| İsveç | 2 | 0.3 |
| İsviçre | 7 | 1.1 |
| İtalya | 60 | 9.7 |
| Japonya | 14 | 2.2 |
| Kanada | 7 | 1.1 |
| Küba | 1 | 0.2 |
| Letonya | 4 | 0.6 |
| Litvanya | 4 | 0.6 |
| Macaristan | 53 | 8.5 |
| Norveç | 3 | 0.4 |
| Polonya | 14 | 2.2 |
| Portekiz | 70 | 11.0 |
| Rusya | 3 | 0.4 |
| Singapur | 1 | 0.2 |
| Slovakya | 4 | 0.6 |
| Slovenya | 7 | 1.1 |
| Şili | 2 | 0.3 |
| Tayland | 1 | 0.2 |
| Tunus | 4 | 0.6 |
| Türkiye | 27 | 4.3 |
| Ukrayna | 3 | 0.4 |
| Yunanistan | 20 | 3.2 |

Yukarıdaki tablodan da anlaşılacağı gibi her ne kadar bir Avrupa toplantısı gibi gözükse de ABD, Kanada, Japonya, Brezilya, Şili, Güney Kore, İran, Tunus, Singapur, Tayland gibi diğer kıtalara mensup ülkelerin bilim insanlarının toplantıya katılımıyla, EPHAR2004 bir dünya farmakoloji kongresi konumundaydı. Ancak, EPHAR2004 toplantısına poster ile katılımda farmakoloji alanındaki gelişmişlik düzeyinden ziyade coğrafi ve kültürel yakınlıkların rol oynadığı görülmektedir. Kongrede en çok poster sunan ülke İspanya'dır, bu ülkeyi Brezilya izlemektedir. Bu iki ülkeden ilkinin Potrekiz'e coğrafi ve kültürel, ikincisinin kültürel yakınlığı bulunmaktadır. Ev sahibi konumda olan Portekiz katılım açısından 3. sırada yer almaktadır.

Türkiye bu listede 27 poster ile İngiltere'den sonra 7. sırada yer almaktadır. Sözü edilen bu 27 çalışmada toplam 73 Türk bilim insanının isminin yer aldığı görülmektedir. Bu 27 poster genel olarak şu konuları kapsamaktaydı:

- 1) Serotonerjik Mekanizmalar
- 2) Adrenerjik Mekanizmalar
- 3) Kolinerjik Mekanizmalar
- 4) Endokrin ve Otonom Regülasyonlar
- 5) Peptiderjik Mekanizmalar
- 6) NO ve CO Aracılıklı Mekanizmalar
- 7) Reseptörler ve Sinyal Transdüksiyonu
- 8) Renin-Anjiyotensin Sistemleri
- 9) Farmakokinetik ve İlaç Metabolizması
- 10) Hastalık Modelleri
- 11) Farmakolojide Öğretme Yöntemleri
- 12) Doğal Ürünler

Türkiye'den Porto'ya giden posterlerde adları geçen üniversite ve akademik kurumlar ile poster sayıları ve posterlerde isim olarak yer alan araştırmacı sayıları aşağıda verilmiştir:

| | |
|------------------------|---|
| Çukurova Üniversitesi | 8 poster (15 araştırmacı) |
| Anadolu Üniversitesi | 5 poster (10 araştırmacı) |
| Osmangazi Üniversitesi | 3 poster (8 araştırmacı) |
| Ankara Üniversitesi | 3 poster (7 araştırmacı) |
| Ege Üniversitesi | 3 poster (15 araştırmacı) |
| Gülhane Tıp Akademisi | 2 poster (7 araştırmacı) |
| İstanbul Üniversitesi | 2 poster (4 araştırmacı) |
| Hacettepe Üniversitesi | 1 poster (4 araştırmacı) |
| Marmara Üniversitesi | 2 araştırmacı diğer üniversiteler tarafından sunulan posterlerde yer almıştır |
| Mersin Üniversitesi | 1 araştırmacı başka bir üniversite tarafından sunulan posterde yer almıştır |

Görüldüğü gibi Türkiye'den katılım oldukça iyi konumdadır. Bilimsel toplantılara katılımın her bilim insanı tarafından bilinen yararları bulunmaktadır. Önümüzdeki yıllarda katılımın daha da artması en büyük

EPHAR 2004 Porto Farmakoloji Kongresinin Ardından



EPHAR2004 Açılış kokteyli (14 Temmuz 2004, Doç.Dr. Süleyman AYDIN, Prof.Dr. Yusuf ÖZTÜRK, Arş.Gör. Devrim CAN, Prof.Dr. S. Oğuz KAYAALP, sağda oturan Prof.Dr. Meral TUNCER)

temennimizdir, çünkü sporcular için olimpiyat ve dünya şampiyonalarına katılmak ne anlam ifade ediyorsa, bilim insanları için de büyük uluslararası toplantılara katılmak o anlamı taşımaktadır. Bunun için devletin ve özel kuruluşların vereceği maddi desteğin artması büyük önem taşımaktadır.

EPHAR2004 kongresinde bizler için sürpriz olmayan bir başka olay da, hemen her EPHAR ve IUPHAR

toplantısında görmeye alıştığımız Prof. Dr. S. Oğuz KAYAALP ile karşılaşmış olmamızdır. Hocamız, emekli olmasına ve yaşca bizlere göre ilerlemiş olmasına karşın sonsuz enerjisi ile sözlü bildiri oturumlarına katılmakta, hemen tüm posterleri büyük bir dikkatle incelemekte, firmaların standlarını gezmekte ve tüm bunları yaparak genç bilim insanlarımıza ışık saçan motive edici bir örnek olmaktadır. Bu kongrelerde karşılaştığımızda hocamızın bilgi ve deneyimlerini tam ortamında paylaşma fırsatı da bulabildiğimiz için açıkcası kendimizi şanslı görüyoruz. Daha nice EPHAR ve IUPHAR kongresinde Oğuz hocamız ile karşılaşmayı diliyoruz.

EPHAR2004 organizasyonunda en olumlu noktalardan birisi de her katılımcıya kongre süresince internet hizmetinin sağlanmış olmasıydı. Bu amaçla Porto Üniversite Mühendislik Fakültesinin öğrenci bilgisayar laboratuvarlarından birisi (yaklaşık 30 bilgisayar) bizlere tahsis edilmişti. 17 Temmuz günü yapılan veda kokteyli ve geride kalan güzel anıları ile Porto'daki EPHAR2004 kongresi sona ererken, kokteyldeki bilim insanlarının dünyanın bir başka köşesinde çalışmakta olan meslektaşlarına son cümleleri şu oluyordu: 2006 yılında Pekin'de veya 2008 yılında Manchester'da buluşalım....



Klinik Farmakoloji Çalışma Grubu'ndan Haberler

Sayın TFD üyeleri,

Klinik Farmakoloji'ye ilgi duyan TFD üyelerini bir araya getirmek, etkileşimlerini artırmak ve bu alandaki bilgi ve olanaklarının paylaşımını sağlamak amacıyla Derneğimiz bünyesinde 1999 Eylül'ünde kurulmuş olan Klinik Farmakoloji Çalışma Grubu (KFÇG) o tarihten bu yana beş sempozyum, bir çalışma toplantısı ve bir Rasyonel Farmakoterapi Kursu düzenlemiştir. Yeni akademik dönem içerisinde planlanan yeni etkinliklerden ilki 17 Aralık 2004 tarihinde Ankara'da gerçekleştirilecek olan Çocuklarda Akılcı İlaç Kullanımı Sempozyumu'dur. Bu sempozyumun Ocak 2005 içinde İzmir'de tekrarlanması planlanmaktadır. Tüm Dernek üyelerimizi bu toplantılarda görmekten mutluluk duyacağız.

2005 yılı içinde planlanan etkinlikler arasında Rasyonel Farmakoterapi Kursu'nun tekrarlanması, İy Klinik Uygulamalara Giriş kursu, Etik Kurul Başvuru Dosyalarının Sistemik İncelenmesi Çalışma Toplantısı'nın tekrarlanması, elektronik ortamda etkin bir şekilde haberleşmenin sağlanması ve bir elektronik bülten hazırlanması sayılabilir. Şu anda gruba kayıtlı bulunan üyelerimizi ve yeni üye olmak isteyen arkadaşlarımızı bu etkinliklerde görev almaya ve yenilerini önermeye davet ediyoruz.

KFÇG'nu daha aktif ve paylaşımcı görmeyi diliyoruz. Şu anda KFÇG üye sayısı 27'dir, üyelerimizden 21'i elektronik haberleşme listesine (<http://health.groups.yahoo.com/group/TFD-KFÇG/>) kayıtlıdır. Konu ile ilgilenen tüm TFD üyelerini bir kez daha grubumuza ve elektronik haberleşme listemize katılmaya çağırıyoruz. KFÇG'na ve elektronik ortamdaki haberleşme listesine üye olma isteğinizi iletişim adresimize gönderebilirsiniz.

Önümüzdeki günlerde görüşme dileği ve sevgilerimizle,

KFÇG Yürütme Komitesi adına:

Prof. Dr. Şule Oktay

KFÇG Yürütme Komitesi üyeleri:

Prof. Dr. Şule Oktay – Başkan

Prof. Dr. Mehmet Melli – Dernek Başkanı

Prof. Dr. Meral Tuncer – Dernek Başkanı (önceki)

Prof. Dr. İ. Hakkı Ayhan

Prof. Dr. Hülya Güven

Prof. Dr. Aydın Erenmemişoğlu

Prof. Dr. M. Oğuz Güç

Dr. Melih Ö. Babaoğlu - Sekreter

TFD Klinik Farmakoloji Çalışma Grubu üyeleri:

(8 Ekim 2004 itibariyle)

Ahmet Akıcı*

Atila Karaalp

Tolga R. Aydos

Fatma Kılıç

A. Sükrü Aynacıoğlu

Selim Kortunay

İ. Hakkı Ayhan*

Mehmet Melli

Melih Ö. Babaoğlu

Şule Oktay

Selda Emre Aydıngöz

Nuran Öğülenler

Remzi Erdem

Fatih Özdenek*

Faruk Erden

Esra Sağlam*

Aydın Erenmemişoğlu

Başar Sırmagül

Kevser Erol

Meral Tuncer

Ayşe Gelal

Hale Tufan

M. Oğuz Güç

Kamil Vural*

Zafer Güney

Umit Yaşar

Hülya Güven*

*: Elektronik gruba kayıt olmaları için gönderilen davet yazılarına bu üyelerimizden yanıt alınamamıştır. Bu daveti, e-posta adreslerindeki değişiklik nedeniyle alamamış olan Çalışma Grubu üyeleri kullanmayı istedikleri yeni e-posta adreslerini iletişim adresimize gönderebilirler.

İletişim adresi:

<http://health.groups.yahoo.com/group/TFD-KFÇG/>

Dr. Melih Ö. Babaoğlu

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

Farmakoloji Anabilim Dalı

06100

Sıhhiye-Ankara

Tel: 312-305 1087

Faks: 312-310 5312

babaoglu@hacettepe.edu.tr

Duyuru

Türk Farmakoloji Derneği- Klinik Farmakoloji Çalışma Grubu

Rasyonel Farmakoterapi Sempozyumları Dizisi – No: 5

“Çocuklarda Akılcı İlaç Kullanımı”

17 Aralık 2004, Cuma

Hacettepe Üniversitesi Merkez Kampüsü, Yeşil Salon

| | | |
|-------------|---|--------------------------------|
| 09.00-09.10 | Açılış ve Hedefler | Prof. Dr. Mehmet Melli |
| 09.10-09.30 | Akılcı İlaç Kullanımı İlkeleri | Prof. Dr. Şule Oktay |
| 09.30-10.00 | Çocuklarda İlaç Kullanımını Etkileyen Farmakokinetik ve Farmakodinamik Farklılıklar | Prof. Dr. Aydın Erenmemişoğlu |
| 10.00-10.30 | Kahve Molası | |
| 10.30-11.00 | Çocuklarda Tezgahestü ve Endikasyon-dışı İlaç Kullanımı | Prof. Dr. M. Oğuz Güç |
| 11.00-11.30 | Çocuklarda İlaç-İlaç ve Gıda-İlaç Etkileşmeleri | Prof. Dr. Hülya Güven |
| 11.30-12.00 | Birinci Basamakta Hasta Çocuğa Yaklaşım | Prof. Dr. Nural Kiper |
| 12.00-13.30 | Öğle Yemeği | |
| 13.30-14.00 | Pediyatriye Özgü Farmakoterapi Sorunları | Prof. Dr. Ayşın Bakkaloğlu |
| 14.00-14.30 | Prematüre/Yenidoğanda Farmakoterapi | Prof. Dr. Murat Yurdakök |
| 14.30-15.00 | Kahve Molası | |
| 15.00-15.30 | Çocuklarda Akılcı Antibiyotik Kullanımı | Prof. Dr. Mehmet Ceyhan |
| 15.30-16.00 | Çocuklarda Akılcı Analjezik-Antipiretik Kullanımı | Doç. Dr. Betül Ulukol |
| 16.00-16.30 | PANEL: Genel Değerlendirme ve Kapanış | Başkan: Prof. Dr. Meral Tuncer |

İletişim ve kayıt adresi:

Dr. Melih Ö. Babaoğlu
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Farmakoloji Anabilim Dalı
06100 Sıhhiye-Ankara
Tel: 312-305 1087
Faks: 312-310 5312
babaoglu@hacettepe.edu.tr

Son kayıt tarihi: 3 Aralık 2004

Toplantıya katılım ücretsizdir.

International Union of Toxicology (IUTOX)

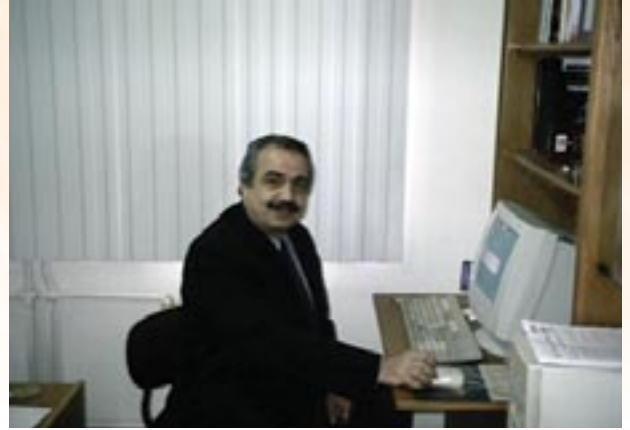
Prof. Dr. Ali Esat KARAKAYA

Gazi Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı.

1980 yılında 13 ulusal dernek tarafından kurulan IUTOX, bugün 5 kıtadan 47 üye derneğin oluşturduğu ve 20 000 in üzerinde toksikoloğu temsil eden bir kuruluştur. Bu derneklerden 6 sı, EUROTOX, ASIATOX, European Association of Poison Centers and Clinical Toxicology, International Neurotoxicology Association, Latin American Association of Toxicology, Australasian Society of Clinical and Experimental Pharmacologist and Toxicologist gibi bölgesel derneklerdir. Diğer 41 üyeyi ise ulusal dernekler oluşturmaktadır.

Ulusal dernekler arasında SOT (Birleşik Devletler Toksikoloji Derneği) gibi 5500 üyeye sahip dernekler olduğu gibi Latviya Toksikoloji Derneği gibi 17 üyesi olan küçük dernekler de bulunmaktadır. Türk Toksikoloji Derneği'nin ise 134 üyesi mevcuttur. IUTOX, Dünya Sağlık Örgütü'nce resmen tanınan bir kuruluştur ve ayrıca TÜBİTAK dahil 100 Ulusal Bilim Akademisi ve Kurumu ile 27 Uluslararası Bilim Kuruluşu'nun oluşturduğu ICSU "International Council for Science" in üyesidir.

IUTOX her 3 yılda bir yapılan genel kurulda seçimle oluşturulan bir Yönetim Kurulu'nca yönetilmektedir. Merkezi ABD' nin Virginia eyaletinde olan kuruluşun



Yönetim Kurulu'na bağlı olarak çeşitli konularda görev yapan komite, komisyon ve çalışma grupları vardır.

IUTOX, her 3 yılda bir düzenlenen " International Congress of Toxicology" ve yine her 3 yılda bir düzenlenen " Congress of Toxicology in Developing Congress" isimli toplantılarının yanı sıra, çeşitli ülkelerde sürekli eğitim kursları ve yaz okulları da düzenlemektedir.

IUTOX, çeşitli uluslararası kuruluşlarla da ortak projeler yürütmektedir. Bu kuruluşların başında IUPHAR (International Union of Basic and Clinical Pharmacology) ve IUPAC (International Union of Pure and Applied Pharmacology) gelmektedir.

IUTOX hakkında ayrıntılı bilgiye (www.iutox.org) adresli web sitesinden ulaşılabilir.



Sitokrom P450 2C9 Farmakogenetiği

Dr. Ümit YAŞAR

Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Farmakoloji
Anabilim Dalı.

Sitokrom P450 enzimlerinin çoğu genetik polimorfizm gösterir. Sitokrom enzim genleri üzerinde pek çok nokta mutasyonu (SNP) tanımlanmasına rağmen bunların fonksiyonel önemleri ve farklı toplumlarda görülme sıklıkları çalışılmayı bekleyen geniş bir alandır.

Sitokrom P450 2C9 (CYP2C9) insan karaciğerinde bulunan bir ilaç metabolize eden enzimdir. Non-steroidal anti-inflamatuar ilaçlar, oral antidiyabetik ilaçlar, varfarin, losartan, irbesartan ve fenitoin gibi pek çok ilacın metabolizmasından sorumludur.1 CYP2C9 geninin 13 değişik formu tanımlanmıştır. Bunlardan CYP2C9*1 en sık gözlenen formdur. CYP2C9*2 ve CYP2C9*3 ise, sırasıyla R144C ve I359L amino asid değişimine yol açan nokta mutasyonlarını kapsayan varyantlardır. CYP2C9*2 mutasyonu frekansı beyaz ırkta yaklaşık olarak 0.11 olarak saptanmıştır.2 İkinci sıklıkta gözlenen varyant CYP2C9*3'dür (frekansı: 0.07).2 Türk toplumunda yapılan çalışmalar CYP2C9*2 ve *3 mutasyonlarının daha önce diğer beyaz toplumlarda rapor edilen değerlere benzer olduğunu göstermiştir.3 Bunun yanında diğer varyantlar özellikle Afrika ve Uzak Doğu toplumlarında bulunmuştur.4 Bu varyantların ilaç metabolizmasında bireyler arası farkların oluşmasında rol oynadığı gösterilmiştir.1

Bu mutasyonların analiz işlemi genotipleme olarak isimlendirilir. Bu sadece belirli bir mutasyonun genomik DNA'da olup olmadığını gösterir. Oysa enzim aktivitesi sadece genetik kontrol altında değildir, diğer faktörler de enzim aktivitesinin belirlenmesinde katkıda bulunur. Bu yüzden genotipleme kadar fenotipleme de önem



taşımaktadır. Fenotipleme o enzim aktivitesinin birey üzerinde o anki göstergesidir.

Genotipleme yöntemleri: Belirtilen nokta mutasyonların analizi için genel yaklaşım önce mutasyonun olduğu bölgeyi polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile çoğaltarak uygun bir restriksiyon enzimi ile kesmekten oluşur. Enzim, mutasyonlu PCR ürününü keserse, mutasyonun olmadığı ürün kesilmez, bu ise bir agaroz jel üzerinde elektroforez sonrası kesilen ürünün kesilmeyenden farklı ilerlemesiyle kolaylıkla ayırt edilir.5 CYP2C9 genotiplemesi için kullanılan bir başka yaklaşım ise Taqman® olarak bilinen 5'-nükleaz metodudur.6 Bu, florijenik özelliği olan problemlerin kullanılmasına dayanır. Öncelikle PCR ile mutasyonu içeren DNA parçası çoğaltılır. Mutasyonun olduğu nükleotidi tanıyan ve DNA parçasına bağlandığında floresans ışması yapan bir boya ile mutasyon olmayan DNA parçasını tanıyan farklı bir renkte boya içeren iki ayrı prob kullanılmaktadır.6 Taqman® kullanımı ile çok sayıda örneğin kısa süre içerisinde genotipik analizi yapılabilmektedir.

Fenotipleme çalışmaları: Losartan oksidasyonunun CYP2C9*3*3 genotipli karaciğer dokusundan hazırlanan mikrozomlarda *1*1 genotipine oranla yaklaşık 20 kez azaldığı gözlenmiştir.7 Bu oran diğer substratlar arasında 3 ile 5 kez azalma göstermiştir.8,9

Sitokrom P450 2C9 Farmakogenetiği

CYP2C9 enzimi aracılığı ile aktif metaboliti olan E-3174'e dönüşen losartan belirteç ilaç olarak kullanılmaktadır. Fenotipleme için 25 mg oral tek doz losartan verilmekte ve 8 saatlik idrarda losartan ve aktif metaboliti olan E-3174 analizi yapılmaktadır.^{10,11,3,12} Yapılan in vivo çalışmalarda idrardaki losartan/E-3174 Türk, İspanyol ve İsveç popülasyonunda incelenmiştir. Her üç popülasyonda da özellikle CYP2C9*3 varyantını taşıyan bireylerde losartanın E-3174'e dönüşüm hızının azaldığı tespit edilmiştir. ^{10,11,3,12}

CYP2C enzimlerinin fizyolojik önemi: Son yıllarda özellikle 2C8 ve 2C9 enzimlerinin araşidonik asit kökenli endotel bağımlı hiperpolarizan faktörlerin sentezinden sorumlu olduğunu gösteren çalışmalar vardır.¹³ Bu bulgu, 2C9 ve 2C8 genetik polimorfizmlerinin kardiyovasküler hastalıkların patofizyolojisindeki rolünü düşündürmektedir. SHEEP (Stockholm Heart Epidemiology Programme) materyali üzerinde yapılan çalışmada CYP2C8 ve CYP2C9 varyantları akut kalp krizi geçiren hastalar (n=1172) ve kontrol grubu bireylerde (n=1503) analiz edilmiştir.¹⁴ Akut miyokard infarktüs geçirme riski CYP2C9 *2 ya da *3 varyantı taşıyan bayanlar ile CYP2C8*3 varyantını taşıyan tüm bireylerde artmış bulunmuştur.¹⁴

Tartışma: Yapılan alel frekans çalışmaları göstermiştir ki CYP2C9*2 ve *3 beyaz ırkta en sık görülen mutasyonlardır. Bununla birlikte Afrika ve Uzak Doğu toplumlarında *5, *6, *8, *11 ve *12 mutasyonlarının da tespit edilebileceği gösterilmiştir.

Koroner arter endotelinde endotel bağımlı hiperpolarizan faktörün (EDHF) sentezinden kısmen sorumlu oldukları gösterilmiştir.¹³ Akut miyokard enfarktüslü hastalarda artmış olan 2C8 ve 2C9 varyantları bu enzim polimorfizminin risk faktörü olabileceğini düşündürmektedir.¹⁴

CYP2C9*2 ve *3 enzim varyantlarının, en çok bulunan CYP2C9*1 tipine oranla azalmış aktivite hızı pek çok substratına karşı gösterilmiştir.¹ Bu ise daha çok tedavi aralığı dar olan ilaçlar için önem kazanmaktadır. CYP2C9 mutasyonu olan ve varfarin kullanan hastaların kanamaya daha çok eğilimi oldukları ve bu hastaların daha düşük günlük varfarin dozuna ihtiyaç duydukları rapor edilmiştir.¹⁵ Bir diğer 2C9 substratı olan fenitoin metabolizmasında da enzim varyantlarının toksisite gelişmesinde önemli rol alabileceğini gösteren raporlar vardır.¹⁶

Tedavi penceresi dar olan ilaç tedavilerinde tedaviye başlangıç ve idame dozunun önceden tespit edilmesi yan tesir riskini azaltacaktır. Bu ise hastaların hem fenohem de geno-tiplenmesini gerektirmektedir. Losartanın CYP2C9 aktivitesini gösteren bir belirteç olarak kullanması varfarin, fenitoin gibi yan tesir riski yüksek olan ilaçlarla tedavi edilen hastalarda başlangıç dozunun tespiti için bir algoritma oluşturulmasında kullanılabilir. Fakat bunun rutin uygulanabilmesi için ileri çalışmalar yapılması gerekmektedir.

Sonuç olarak CYP2C9 genotipleme ve fenotipleme bu enzimin substratı olan bazı ilaçların yan tesir, etki profillerinin aydınlatılmasında yardımcı bir araç olarak kullanılabilir. Beyaz ırkta CYP2C9*2 ve *3 mutasyonlarının analizi genetik profil açısından şu an için yeterli gibi görünmektedir fakat ilerde gösterilecek mutasyonlar 2C9 genetiğini daha da aydınlatılabilecektir. CYP2C9 fenotipleme için ise losartan belirteç ilaç olarak kullanılabilir.

Kaynaklar

1. Goldstein JA. Clinical relevance of genetic polymorphisms in the human CYP2C subfamily. *Br J Clin Pharmacol*, 52, 349-355, 2001.
2. Scordo MG, Aklillu E, Yasar Ü, Dahl M-L, Spina E, ve Ingelman-Sundberg M. Genetic polymorphism of Cytochrome P450 2C9 in a Caucasian and a Black-African population. *Br J of Clin Pharmacol*, 52, 447-50, 2001.
3. Babaoglu MO, Yasar U, Sandberg M, Eliasson E, Dahl ML, Kayaalp SO, ve Bozkurt A. CYP2C9 genetic variants and losartan oxidation in a Turkish population. *Eur J Clin Pharmacol*, 60, 337-342, 2004.
4. Yasar Ü, Aklillu E, Canaparo R, Sandberg M, Sayi J, Roh H-K, ve Wennerholm A. Analysis of CYP2C9*5 in Caucasian, Oriental and Black-African populations. *Eur J Clin Pharmacol*, 58, 555-558, 2002.
5. Yasar Ü, Eliasson E, Dahl ML, Johansson I, Ingelman-Sundberg M, ve Sjöqvist F. Validation of methods for CYP2C9 genotyping: frequencies of mutant alleles in a Swedish population [published erratum appears in *Biochem Biophys Res Commun* 1999 Apr;258:227]. *Biochem Biophys Res Commun*, 254, 628-31, 1999.
6. Yasar Ü, Lundgren S, Eliasson E, Bennet A, Wiman B, De Faire U, ve Rane A. Linkage between the CYP2C8 and CYP2C9 genetic polymorphisms. *Biochem Biophys Res Commun*, 299, 25-28, 2002.
7. Yasar Ü, Tybring G, Hidestrand M, Oscarson M, Ingelman-Sundberg M, Dahl ML, ve Eliasson E. Role of CYP2C9 polymorphism in losartan oxidation. *Drug Metab and Dispos*, 29, 1051-1056, 2001.

Sitokrom P450 2C9 Farmakogenetiği

8. Sandberg M, Yasar Ü, Strömberg P, Höög J-O, ve Eliasson E. Oxidation of celecoxib by polymorphic cytochrome P450 2C9 and alcohol dehydrogenase. *Br J Clin Pharmacol*, 54, 423-429, 2002.
9. Griskevicius L, Yasar Ü, Sandberg M, Hidestrand M, Eliasson E, Tybring G, Hassan M, ve Dahl ML. Bioactivation of cyclophosphamide: the role of polymorphic CYP2C enzymes. *Eur J Clin Pharmacol*, 59, 103-109, 2003.
10. Yasar Ü, Dahl M-L, Christensen M, ve Eliasson E. Intra-individual variability in urinary losartan oxidation ratio, an in vivo-marker of CYP2C9 activity. *Br J Clin Pharmacol*, 54, 183-185, 2002.
11. Yasar Ü, Forslund C, Tybring G, Dorado P, Llerena A, Sjöqvist F, Eliasson E, ve Dahl M-L. Pharmacokinetics of losartan and its metabolite E-3174, in relation to the CYP2C9 genotype. *Clin Pharmacol Ther*, 71, 89-98, 2002.
12. Allabi AC, Gala JL, Horsmans Y, Babaoglu MO, Bozkurt A, Heusterspreute M, ve Yasar U. Functional impact of CYP2C9*5, CYP2C9*6, CYP2C9*8, and CYP2C9*11 in vivo among black Africans. *Clin Pharmacol Ther*, 76, 113-118, 2004.
13. Fleming I. Cytochrome P450 epoxygenases as EDHF synthase(s). *Pharmacol Res*, 49, 525-533, 2004.
14. Yasar Ü, Bennet A, Eliasson E, Lundgren S, Wiman B, De Faire U, ve Rane A. Allelic variants of cytochromes P450 2C modify the risk for acute myocardial infarction. *Pharmacogenetics*, 13, 715-720, 2003.
15. Scordo G, Pengo V, Spina E, Dahl ML, Gusella M, ve Padriani R. Influence of CYP2C9 and CYP2C19 genetic polymorphisms on warfarin maintenance dose and metabolic clearance. *Clin Pharmacol Ther*, 72, 702-710, 2002.
16. Brandolese R, Scordo MG, Spina E, Gusella M, ve Padriani R. Severe phenytoin intoxication in a subject homozygous for CYP2C9*3. *Clin Pharm Ther*, 70, 391-94, 2001.



Gündelik Yaşamda Reseptör Ligand İlişkisi Üzerine

Emine Demirel YILMAZ

Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji Anabilim Dalı.

Geçenlerde bir akşam dost meclisinde (aslında kafaların bulanık olduğu bir geyik muhabbetinde), insan ilişkileri tartışılıyordu?. Ortam sekiz on kişilik "kadim dost" "kızlar"dan oluşuyordu ve değişik mesleklerden insanlar vardı. Bir ara kulağıma "reseptörlerin açık olması", "reseptörlerin kapatılması" sözleri geldi. Ortamda tek farmakolog bendim ama söz edilenin ne olduğunu anlamamıştım. Soruşturunca fark ettim ki, bu reseptör başka reseptördü. Çevreden gelen uyarılara cevap vermek (reseptörlerin açık olması) ya da uyarıları yok saymak (reseptörlerin kapatılması) anlamına ge liyordu. Mevzu derindi ve konu enine boyuna irdelendi bütün gece?. Muhabbet bitti ama; bir farmakolog olarak ben reseptör-ligand ve insan ilişkileri hakkında düşünmeye devam ettim.

Dostlar haklıydı: Hepimiz hem reseptör, hem de ligand gibi davranıyorduk. Reseptör ve ligand hakkında bildik pek çok kavram (affinite, efikasi, seçicilik, duyarsızlaşma gibi) ilişkilerimiz içinde geçerliydi. İşin iç yüzünü bilmeyen dostlara, durumu bir farmakolog gözüyle izah etmem gerekiyordu ve aşağıdaki metin ortaya çıktı. Belki siz de metne katkıda bulunursunuz diye, bu yazıyı farmakoloji ailesine sunmaya karar verdim (doğrusu biraz güler eğleniriz diye).

Reseptör-ligand ve insan-insan ilişkilerinde ortak noktalar:

1- Reseptör ligand bağılyken başka ligandların uyarısına kapalıdır. "Ben reseptörlerimi kapattım"

demekle reseptör kapanmaz. Ligand yoksa reseptörler açıktır.

2- "Reseptörleri kapatmak" duyarsızlaşma ile mümkün olabilir. Ancak çevremizdeki uyarıları algılayamadığımız cevapsızlık hali bize ve yakınlarımıza zarar verir. İstenmeyen bir durumdur.

3- Çevremizdeki ligandlar bizim kontrolümüz dışındadır. Zorla bir ligandı tutmaya ya da atmaya gücümüz yetmez.

4- Ligandların reseptörü bulması rastgeledir. Reseptör ya da ligand kayrılması özel ortamlarda söz konusudur (sinaptik aralık gibi).

5- Tüm reseptörleri doyuran mebzul miktarda ligandın bulunduğu ortam, pek nadirdir. Genellikle açık reseptörler hep vardır.

6- Maksimum cevap için tüm reseptörlerin uyarılması gerekmez. Bir miktar reseptör uyarısı ile maksimum cevap alınabilir (yedek reseptörler "hazır ve nazır"dır). 7- Antagonist ve negatif antagonist ligandlar dünyamızı karartabilir (Allah bizi antagonist ve negatif antagonistlerden korusun).

8- Agonist ligandlarla kendimizi daha iyi hissederiz (Allah etrafımızda agonist-mümkünse full agonist,en azından agonist-antagonist- ligandları eksik etmesin).

9- Endojen ligandlar uzaklaşırsa, başka liganlar reseptörü uyarabilir. Bu bizim için de, eşlerimiz için de geçerlidir (Allah bizi bu işi fazla ciddiye alan "atmaca eş"lerden de korusun).

10- Her agonist aynı uyarıya neden olmaz. Maksimum efikasili ligand, "bulunmaz bursa kumaşı"dır.

Gündelik Yaşamda Reseptör Ligand İlişkisi Üzerine!

Bulunursa bu şans, baş üstünde tutulmalı ve kıymeti bilinmelidir.

ii- Reseptör seçiciliği göstermeyen agonistlerden kaçınılmalıdır. Bunlar bizim için "hayırsız ligand"lardır.

Sevgiler, selamlar.



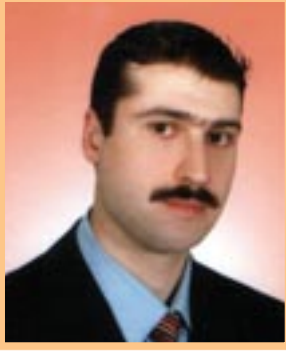
Üyelerimizden Haberler

Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasotik Toksikoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof.Dr. Ali Esat KARAKAYA, Uluslararası Toksikoloji Birliği (IUTOX)'nin 2004-2007 Dönemi Yönetim Kurulu Başkanlığını yapacaktır. Kendisini kutlar, bu önemli görevinde başarılar dileriz.

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı Öğretim Görevlisi ve Bülten Yayın Kurulu Üyemiz Dr. Ümit YAŞAR, 2004 Yılı TÜBİTAK Bilim Adamı Teşvik Ödülünü kazanmıştır. Arkadaşımızı kutlar, başarılarının devamını dileriz.

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç.Dr. Ersin YARIŞ Profesörlük kadrosuna atanmıştır. Kendisini tebrik eder, başarılarının devamını dileriz.

Yeni Üyelerimiz



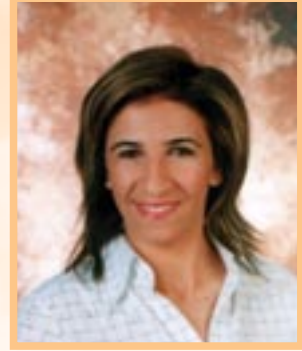
Dr. Hakan PARLAKPINAR
İnönü Üniv. Tıp Fak.
Farmakoloji Anabilim Dalı



Dr. Fulden IŞIKDEMİR
Karaelmas Üniv. Tıp Fak.
Farmakoloji Anabilim Dalı



Dr. Ali Evrim DOĞAN
Osmangazi Üniv. Tıp Fak.
Farmakoloji Anabilim Dalı



Dr. Gülay ÖNER
İstanbul Üniv. Tıp Fak.
Genetik Anabilim Dalı



Dr. Feray ALTAN
Dicle Üniv. Tıp Fak.
Farmakoloji Anabilim Dalı



Doç.Dr.R.Uğur ÖZKUTLU
Novartis Ürünleri



Dr. Işıl IŞIK
İstanbul Üniversitesi
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Farmakoloji ve Klinik
Farmakoloji Anabilim Dalı



Burçak D. DEDEOĞLU
İstanbul Üniversitesi
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Farmakoloji ve Klinik
Farmakoloji Anabilim Dalı



Dr. Naki ÖKSÜZ
Ankara Üniv. Tıp Fak.
Farmakoloji ve Klinik
Farmakoloji Anabilim Dalı



**Uzm. Ecz. Belma
KORKMAZ**
Mersin Üniv. Ecz. Fak.
Farmakoloji Anabilim Dalı