

TÜRKİYE'DE KLİNİK FARMAKOLOJİNİN GELİŞMESİ: OLAYLAR, GÖRÜŞLER VE TAVSİYELER

Prof. Dr. S. Oğuz KAYAALP

Klinik farmakolojinin Türkiye'deki gelişimine başlamadan önce, genellikle iki farklı bağlam ve anlamda kullanılan bu adlandırmanın nasıl algılanması gerektiğini açıklamak gerekir. Bu terim bazılarında bilinen ve onaylanmış ilaçların klinikte tedavi, profilaksi, tanı ve diğer tıbbi amaçlar için en iyi ve akılcı bir şekilde kullanılması ile uğraşan disiplin olarak algılanır. Bu bağlamda uygulamalı farmakoloji ("applied pharmacology") veya farmakoterapi deyimlerini kullanmak daha uygundur.

Klinik farmakolojinin asıl anlamı, ilaçların, özellikle yeni geliştirilenlerin, gönüllü hasta veya duruma göre sağlam kişiler üzerinde (özel bir deyişle bu kişileri tek bir sözcük halinde dillendiren bir deyimle özneler /"subjects") üzerinde, onların özgül iradelerine ve haklarına azami saygı göstererek, her türlü yanlıktan annmış bir biçimde, objektif ölçüm yöntemleri ve inandırıcı istatistiksel analiz yöntemleri kullanarak araştırma, deneme ve değerlendirme ile uğraşan tıbbi farmakoloji temelli multidisipliner bir bilim dalıdır.

Klinik farmakolojinin konusunu oluşturan klinik ilaç araştırmaları, araştırmanın amacına, aşamasına, eldeki araştırma olanaklarına ve mali desteğin büyüklüğüne göre farklı boyutlarda olur. Çalışmanın boyutu, küçük çaplı pilot veya arayıcı ("exploratory") çalışmalardan ve klinik araştırmacının çalıştığı kurumdaki mütevazı ödenekle desteklediği küçük çaplı çalışmalardan yeni bir ilaç geliştiren uluslararası ticari firmaların desteklediği binlerce özne üzerinde çoğu zaman birden fazla merkezde ve farklı ülkelerde aynı protokole göre yapılan büyük klinik denemelere (örneğin faz 3 denemeleri gibi) değişir.

Klinik denemelerin önemli bir bölümünü rastgellenmiş (randomize) kontrollü denemeler (RCT'ler, randomised controlled trials) oluşturmaktadır. Çoğunlukla da geliştirilen yeni bir ilacı veya tedaviyi önceden var olanlarla karşılaştıran karşılaştırmalı klinik denemelerdir.

İnsanlar üzerindeki klinik denemelerin olmazsa olmaz bir koşulu, onların uluslararası ve içinde yapıldığı ülkenin ulusal etik ilke ve kurallarına ve o ülkenin sağlık otoritesinin uygulamaya koyduğu yasal düzenlemelere ("mevzuata") harfiyen uyularak yapılmasıdır.

Türkiye'de klinik farmakolojinin ve insanlarda klinik araştırma düzeninin gelişimi: İnsanlar üzerindeki klinik araştırmaların tabii olduğu yukarıda belirtilen kritik etik kuralların ve yasal düzenlemelerin yürürlüğe girmesiyle bu dalın Türkiye'deki gelişimi 1990'ların başından itibaren ivme kazanmıştır. Klinik eğitim ve araştırma merkezlerimiz, uluslararası çok-merkezli büyük klinik araştırmaların aranan bir partneri olmaya başlamıştır.

O zamana kadar olan dönemde henüz klinik farmakoloji adının olmadığı bir devirde, 1933'te ülkenin tek üniversitesi olan İstanbul Üniversitesi Atatürk'ün direktifi ile yeniden yapılandırılıp modernize edilirken İstanbul Tıp Fakültesi'nde insanlar üzerindeki ilaç araştırmaları ile de uğraşması öngörülen tıbbi farmakoloji bölümüne "Tedavi Kliniği" adı verilmesi ve bu kuruluşta deneysel ve temel farmakoloji araştırmalarının insanlar üzerinde yapılan klinik denemelerle birlikte eğitim ve araştırma odağı yapılması, zamanın ve ülkenin gerçeklerine uyan akılcı ve ilerici bir yaklaşım olmuştur. Ancak bu öncü kuruluşun, olasılıkla kıta Avrupa'sının etkisi altında gelişim göstermesi ve Avrupa'yı yıkan İkinci Dünya Savaşı'ndan sonra ABD ve İngiltere'de ortaya çıkan ilaç devrimi diye nitelendirilen büyük bilimsel atılımların uzağında kalması klinik farmakoloji alanındaki gelişmelere uyumunu geciktirmiştir.

Türkiye'de 1993'ten beri yapılan, klinik ilaç araştırmalarının ve dolayısıyla klinik farmakolojinin etik, kavramsal ve teknolojik altyapısının uygulamaya konulması ve örgütlenmesi çabaları, tıp fakültelerinin ve üniversite- üstü

Haber ve Duyurular

"Terapötik ilaç düzeyi izlemi" ve ilaç/bağımlılık yapan madde analizlerinin yapılma sürecinde Farmakologların/ Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dallarının yeri ve fonksiyonuna yönelik görüşler için KFÇG tarafından düzenlenen anket formuna [buradan](#) ulaşabilirsiniz.

Aşağıda konusu bildirilmiş olan XVII. Farmakoloji Eğitim Sempozyumu programı ile ilgili bilgilere <http://www.tfd.org.tr/> adresinden ulaşılabilir....

TÜRK FARMAKOLOJİ DERNEĞİ TERAPÖTİK İLAÇ DÜZEYİ İZLEMİ EĞİTİM PROGRAMI

YaYakın Doğu Üniversitesi, Kuzev Kıbrıs
Türk Cumhuriyeti, Lefkoşa
27-30 Mayıs, 2010

Ko-trimaksazol de dahil olmak üzere bazı antibiyotikler varfarin metabolizmasını inhibe ederek, hemoraji riskini arttırabilmektedir. İdrar yolu enfeksiyonu tedavisinde sık kullanılan antibiyotikler reçete edilen ve aynı zamanda varfarin kullanmakta olan yaşlı hastalarda üst gastrointestinal sistem kanama riskinin araştırıldığı çalışmanın özetine <http://archinte.ama-assn.org/cgi/content/abstract/170/7/617> ulaşılabilir.

İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü tarafından 9 Nisan 2010 tarihinde yayınlanan Pediyatrik Popülasyonda Yürütülecek Klinik Araştırmalarda Etik Yaklaşımlara İlişkin Kılavuz'a [buradan](#) ulaşılabilir.

İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü tarafından 9 Nisan 2010 tarihinde yayınlanan Gözlemsel İlaç Çalışmaları Kılavuzu'na [buradan](#) ulaşılabilir.

İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü tarafından 9 Nisan 2010 tarihinde yayınlanan **Bağımsız Veri İzleme Komitelerine İlişkin Kılavuz'a** http://www.ieqm.gov.tr/Default.aspx?sayfa=ieqm_mevzuat&thelawtype=6&lang=tr-TR&PageNo=1&thelawId=263 adresinden ulaşılabilir.

İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü tarafından yapılan "Klinik Araştırma Şube Müdürlüğü'ne yapılacak tüm başvuruların 15.04.2010 tarihinden itibaren elektronik olarak yapılması gerektiği" haberine ait bilgiye <http://www.ieqm.gov.tr/Default.aspx?sayfa=duyuru&lang=tr-TR&newsId=290> adresinden ulaşılabilir.

Yüksek Sağlık Şurası bünyesinde 2. İlaç Klinik

eşgüdüm kuruluşlarının veya ülke çapında araştırma alt yapısını geliştirmekle görevli TÜBİTAK gibi kurumların inisiyatifi ile değil, az sayıda üniversite öğretim üyesinin kişisel desteğini alan Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü'nün inisiyatifi ile olmuştur. Bu durum, ilaç endüstrimizin ve Sağlık Bakanlığının yürüttüğü ilaç düzenlemelerinin ABD ve AB standartlarının, özel bir deyimle Uluslararası Uyumlandırma (Harmonizasyon) sisteminin gerisinde kalmamasını hedefleyen uluslararası ilaç endüstrisi kuruluşları tarafından desteklenmiştir. Hükümet'in AB üyeliğine hazırlık çalışmaları da buna hız vermiştir. Türkiye'de 1982 Anayasası'nın kabulüne kadar insanlar üzerinde bilimsel ve tıbbi araştırma yapılmasına yeşil ışık yakan bir yasal zemin, dar kapsamlı ve çelişkili bir tüzük dışında (Kayaalp, 2007) mevcut değildi. Anayasa'nın 17. Maddesi'ne koşullu olarak insanlar üzerinde araştırma yapılmasına izin veren "Tıbbi zorunluluklar ve kanunda yazılı haller dışında kişinin vücut bütünlüğüne dokunulamaz, rızası olmadan bilimsel ve tıbbi deneylere tabi tutulamaz" hükmü konuldu. Bu hükmü yasa düzeyinde uygulamaya yansıtan, "ruhsat ve izin alınmış dahi olsa ilaç ve terkiplerin bilimsel araştırma amacıyla Sağlık Bakanlığı ve ilgili kişinin rızası olmadan insanlar üzerinde kullanımı yasaklanmıştır" hükmünü taşıyan 3359 sayılı Sağlık Hizmetleri Temel Yasası (madde 3k) 1987'de yürürlüğe konuldu.

Sağlık Bakanlığı insanlar üzerindeki ilaç araştırmalarının başlatılması ve yürütülüşü konusunda yasanın kendisine verdiği yetkiyi, 1993'ten itibaren birbiri ardına aşağıdaki Yönetmelik ve Kılavuzları yayımlamak suretiyle kullanmaya başlamıştır: (i) İlaç Araştırmaları Hakkında Yönetmelik (güncelleştirilerek 2008 yılı sonunda Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik adıyla tekrar yayımlanmıştır*), (ii) Farnasötik Müstahzarların Biyoyararlanım ve Biyoşedeğerliğinin Değerlendirilmesi Hakkında Yönetmelik (1994) (iii) İyi Klinik Uygulamaları (İKU) Kılavuzu (1995, 2008 yılı sonunda Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik yayınlandıktan sonra, Ocak 2009'da yeni İKU Kılavuzu yürürlüğe girmiştir), (iv) Eskiden beri kullanılan ve yeni çıkan ilaç ürünlerinin güvenliğinin izlenmesi, kayıt altına alınması ve değerlendirilmesi ve Türkiye Farmakovijilans Merkezi'nin kurulması ile ilgili Farmakovijilans Yönetmeliği ve Kılavuzu (2005). Birinci düzenleme ile Türkiye'de klinik ilaç araştırmaları yapılan üniversite hastaneleri ile üniversite-dışı eğitim ve araştırma merkezlerinde yerel veya bölgesel klinik ilaç araştırması Etik Kurulları ve Sağlık Bakanlığında bir Merkezi Etik Kurul kurulmuş ve sonra bunun yerini Bakanlığın Klinik İlaç Araştırmalar Danışma Kurulu almıştır. Son düzenleme* ile de Yüksek Sağlık Şûrası bünyesinde, Bakan onayı ile İlaç Klinik Araştırmaları Etik Danışma Kurulu ve İlaç Dışı Klinik Araştırmalar Etik Danışma Kurulu oluşturulmuştur. Böylece Türkiye'de insanlar üzerindeki ilaç araştırmalarını düzenleyen ("regüle eden") ve uluslararası normlarla birçok yönden uyumlu bir etik ve yasal altyapı Bakanlıkça kurulmuştur.

Ulusal düzenlemelerin üstünde yer alan, klinik araştırma etiği ile ilgili global kapsamlı bir uluslar arası etik düzenleme Dünya Tıp Birliği tarafından hazırlanmış olan Helsinki Bildirgesi (orjinal metin 1964, en güncel sürüm 2008) İnsan Öznelerde Yapılan Tıbbi Araştırma için Etik Kurallar'dır (Bildirgenin güncel metni için bkz. Türk Farmakoloji Derneği web sayfası veya Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü web sayfası).

Yukarıda belirtilen açıklamalara göre, Türkiye'de insanlar üzerindeki ilaç ve benzeri diğer nesnelere ilgili klinik araştırmaların yapılabilmesi için yasalar, araştırmaya katılan gönüllü kişilerin rızasını (olurunu) ve Sağlık Bakanlığının iznini şart koşar. Bu durum Batı demokrasilerindeki uygulamadan kısmen ayrılır. ABD ve AB ülkelerindeki uygulamalara ve onun evrensel etik temelini oluşturan Helsinki Bildirgesi'ne göre kişinin klinik araştırmalara kendi rızası ile hiçbir zorlama olmaksızın gönüllülük esasına göre katılması ve bunu kanıtlayan "bilgilendirilmiş olur" belgesini imzalaması esastır. Bu temel koşul yerine getirilmeden hiçbir klinik araştırmaya gönüllü kaydedilemez ve başlanamaz. Ama Sağlık Bakanlığında araştırma protokolü onaylatılarak izin alınması, sözü edilen ülkelerde, özel durumlar hariç, gereksizdir. Ancak ülkenin sağlık veya ilaç düzenleme otoritesi klinik ilaç araştırmalarının yapılacağı klinik ve laboratuvarların standartlarını belirleyebilir, kurulmasını izne bağlayabilir (akreditasyon) ve denetleyebilir. ABD ve AB ülkelerinde uygun yerlerde araştırmacıların insanlar üzerinde klinik araştırma yapabilmesi için çalışma protokolü ve eklerinin yerel etik kurulca onayı ve araştırmacının yerel düzenlemelere ve Helsinki Bildirgesi hükümlerine göre yapılması yeterlidir. ABD'nin resmi ilaç düzenleme otoritesi olan FDA ve AB'nin merkezi ilaç düzenleme otoritesi olan Avrupa İlaç Ajansı (EMA) ve projenin durumuna göre üye ülkelerin ilaç düzenleme otoriteleri, eğer bir ilaç ile yapılması planlanan klinik araştırmanın sonuçlarının (verilerinin) sonunda ruhsat başvurusunu desteklemek üzere kendilerine sunulması öngörülüyorsa araştırma protokolünün yerel etik kurulun onayından sonra kendilerince onaylanmasını şart koşabilir. Bu tür araştırmaların tipik bir örneği biyoyararlanım ve biyoşedeğerlik çalışmalarıdır.

Yoksa bizde olduğu gibi, araştırma yapması doğal görev ve yükümlülüğü olan yetkili üniversite kliniklerinde veya üniversite dışındaki eğitim ve araştırma merkezlerinde çalışan araştırmacıların yerel etik kurulundan onay aldıktan sonra bir ilaçla ilgili klinik araştırma protokolünü Sağlık Bakanlığı veya benzeri bir düzenleme otoritesinin onayına sunması Batı demokrasilerinde olağan bir durum değildir.

Türkiye'de klinik farmakojinin geliştirilmesi ile ilgili olarak meslek kuruluşlarınca da çaba gösterilmektedir. Bunlardan biri 1972'de kurulan ve 1980 yılında bütün demeklerin kapatılmasından sonra 1992'de yeniden kurulan

Araştırmaları Etik Danışma Kurulu oluşturulmuştur. Üye listesine http://www.ieqm.gov.tr/Default.aspx?sayfa=iedk2_liste&lang=tr-TR adresinden ulaşılabilir.

FDA Drug Safety Communication: New Boxed Warning on severe liver injury with propylthiouracil A boxed warning has been added to the hyperthyroidism drug propylthiouracil (PTU) to alert clinicians about the drug's risk for severe liver injury, the FDA announced on Wednesday. The new labeling is based in part on postmarketing safety reports of severe liver injury — including 15 deaths — in 23 adult and 11 pediatric patients taking PTU. A warning about the potential dangers of the drug was issued by the agency last June. The FDA recommends that PTU only be used in patients who cannot tolerate methimazole or other treatments for hyperthyroidism and in women just before and during their first trimester of pregnancy.

Propiltiourasil'in ciddi karaciğer hasarı yaptığına dair FDA uyarısı.....

[Haberin Detayları için tıklayınız](#)

27-30 Mayıs, 2010

Klinik Farmakoloji Derneği ve Türkiye'nin 1966 yılında kurulmuş, en büyük farmakoloji meslek örgütü olan Türk Farmakoloji Derneği'nin 22.9.1999 tarihli Yönetim Kurulu kararı ile kurulan Klinik Çalışma Grubu'dur. İlk dernek çalışma konusu ile ilgili görüşlerini www.kfd.org.tr adlı web sitesinde düzenli olarak yayımlamakta, uluslararası katılımlı ulusal klinik farmakoloji kongresi ve ayrıca, özellikle farmakoekonomi alanında, konferanslar ve periyodik eğitim seminerleri düzenlemektedir. TFD'nin Klinik Farmakoloji Çalışma Grubu arada sırada ve iki yılda bir düzenlenen ulusal farmakoloji kongresi çerçevesinde eğitim toplantıları ve konferanslar düzenlemektedir. Etkinliklerine <http://www.tfd.org.tr/kfcg> adresinden ulaşılabilir.

Türkiye'de klinik farmakolojinin gelişmesine veya kapsadığı konuların işlenmesine katkıda bulunmak ve ilgilenen sağlık mesleği mensuplarını temel kavram, araştırma yaklaşımları ve güncel gelişmeler konusunda aydınlatmak üzere biri kitap diğeri derleme dergisi şeklinde iki yayın da bulunmaktadır. Kitap, bu satırların yazarı tarafından 1996'dan beri yayımlanan ve 2007'de 4. baskısını yapmış olan "Klinik Farmakolojinin Esasları ve Temel Düzenlemeler" kitabıdır (960 sayfa). Dergi, Omega Firması tarafından çıkarılan, Sanofi-Aventis Firması'nın destekleyicisi olduğu İyi Klinik Uygulamalar (İKU) dergisidir.

Türkiye'de klinik farmakolojinin akademik bir disiplin ve uzmanlık dalı olarak gelişmesi için neler yapılmalıdır?: Bu dalda belirli tıp fakültelerinde lisans ve özellikle lisans- üstü düzeyde kuramsal ve uygulamalı eğitim verecek programlar açılmasına ihtiyaç vardır. Kavramsal yönden ve araştırma yaklaşım ve yöntemleri bakımından klinik farmakoloji, ana dal olan tıbbi farmakolojiye benzediği ve multidisipliner nitelikte bir dal olduğu için bu programlar tıp fakültelerinde tıbbi farmakoloji ana bilim dalının öncülüğünde, klinik ilaç araştırmaları konusunda deneyimli öğretim üyeleri bulunan klinik tıp dalları, biyoistatistik ve epidemiyoloji ile ilgilenen dallar ve eczacılık fakültelerinin farmakoloji, farmakokinetik ve biyofarmasötik dalları ile işbirliği halinde örgütlenmelidir. İlaç ekonomisi ile uğraşan bilim dallarından da destek alınmalıdır. Bu konuda yurt dışındaki üniversitelerle işbirliği yapma olanakları da aranmalıdır. Bu etkinliklerin yürütülmesi için, Türkiye'de son yıllarda klinik araştırmacı eğitime sistemli katkıda bulunan büyük ilaç endüstrisi kuruluşları ile işbirliği yapmak, ortak proje geliştirmek ve mali destek sağlamak da düşünülebilir.

Son yirmi yılda Türkiye'de klinik ilaç araştırmaları ve klinik farmakoloji uygulamaları ile ilgili olarak etik ve yasal düzenlemeler açısından yukarıda açıklanan yoğun altyapı çalışmaları ve düzenlemeleri yapılırken klinik farmakolojinin akademik altyapısının da kurulması bakımından, bir fakültemizin Viyana'daki bir eğitim kuruluşuyla işbirliği sağlaması dışında, üniversite çevrelerinde henüz fazla bir şey yapıldığı söylenemez. Bunun için taşın altına elini en fazla sokması gereken tıp fakültelerinin gelişmiş tıbbi farmakoloji anabilim dallarında lisans-üstü düzeyde uzmanlık ve araştırmacı formasyonu verecek örgün eğitim programları henüz yaşama geçirilmemiştir. Klinik farmakolojinin yerleşmiş bir dal olması ve resmi ve özel çevrelere kendini kabul ettirmiş bir hüviyete kavuşması için klinik farmakoloji eğitimi alanındaki mevcut boşluğun akılcı bir şekilde doldurulması gerekir.

Bu konuda bazı meslektaşlarımızın duyarlılığının somut bir göstergesi, Sağlık Bakanlığı ruhsatlandırılacak ilaç ürünleri için biyoyararlanım ve biyoşekerlik çalışmalarının yaptırılmasını ilaç üreticileri için 1990'ların sonuna doğru şart koştuğu zaman, Bakanlığa başvurup başvurusu engelleme ile karşılaşan İstanbul Ü. İstanbul Tıp Fakültesi ve Marmara Ü. Tıp Fakültesinin Farmakoloji Anabilim Dalları ile akademik iş gücü rutin eğitim etkinliklerine ancak yeten aşığıda değineceğim bir tıp fakültesi farmakoloji anabilim dalı dışında ilk aşamada konuya sahip çıkan olmamıştır. İronik olarak aynı yıllarda, bazı tıp fakültelerimizin anabilim dalları adlarını, "me-too" (benim de olsun) dürtüsü dışında somut bir neden olmadan Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji Anabilim Dalı olarak değiştirmiştir.

Bir ikilemin tartışılması: Türkiye'de, bilimsel alandaki ve sağlık hizmetlerindeki gelişmelerin doğurduğu ihtiyaçlara yanıt vermek üzere yeni bir bilim dalının veya uzmanlık alanının yaşama geçirilmesi ihtiyaç haline geldiğinde karşımıza çıkan önemli bir ikilem, anabilim dallarımızda bu konuda eleman yetiştirmek üzere eğitim verecek yetişmiş kalifiye personelin hiç olmaması veya yetersiz nitelik ve nicelikte olmasıdır.

Bu durumun 1950'li yıllarda anesteziyoloji ve reanimasyon bilim dalının kurulması sırasında ortaya çıktığını hatırlıyorum. İstanbul Üniversitesi'nin o zaman tek olan Tıp Fakültesi'nde kıdemli bir genel cerrahi öğretim üyesi olan ve daha sonra bu yeni dala ilgili doçentlik jürilerinde tanışmakla onur duyduğum Prof. Dr. Sadi Sun, konuya en yakın pozisyonda bulunması ve yılların cerrahi olarak anesteziyoloji uygulamalarının içinde olması nedeniyle anesteziyoloji eğitim programının kurulmasında öncülüğü üstlenmiş ve bu yeni görevini başarmıştır. Daha sonra ABD ve Almanya'da anesteziyolojide formel uzmanlık eğitim almış anesteziyologlar bu girişimi pekiştirmişlerdir.

Ayrıca belirli bir daldaki bir öğretim üyesinin, kendi alanının yakınındaki bir dalda yeterli entelektüel çabayı göstermek ve gelişmeleri konu ile ilgili bilimsel toplantılara katılarak ve literatürü yakından inceleyerek izlemek suretiyle kendini yetiştirmesi ve yokluk ortamında o dalın geliştirilmesine katkıda bulunabilmesi mümkündür. Bu

türlü olaylarda başlangıçta mükemmellik ileri için amaç olarak hatırdaki tutulur, fakat aranmaz ve mükemmelliğin bir süre için iyinin düşmanı olduğu bile kabul edilebilir. Bu kısıtlı süre içinde doğal olarak pragmatizmin öne geçmesi kaçınılmaz olur.

Burada bu konuyla ilgili kişisel iki deneyimimden söz etmeyi zorunlu görüyorum. 1960'ların sonunda ABD'de "assistant research professor" olarak Buffalo'daki State University of New York'ta çalışırken, aynı çatı altındaki Eczacılık Fakültesi'nde verilen farmakokinetik ve biyofarmasötik derslerine ilgi duydum ve bu konuda kendimi eğitmeye başladım. Hacettepe'ye dönünce Eczacılık Fakültesi'nde 1971-72 ders yılından başlayarak son sınıf öğrencilerine seçmeli ders olarak "Farmakokinetik" dersini vermeye başladım. Bir yandan da bu girişimin ileride dec sürdürülebilmesi için eczacılık kökenli bir farmakoloji uzmanı asistanımı lisans-üstü eğitim görmek üzere 2 yıllığına oraya gönderdim.

1990'ların ortasında Türkiye'de klinik ilaç araştırmaları ivme kazanmaya başlayınca klinik farmakoloji dalında acil bir ihtiyaç olarak ortaya çıkan ders kitabı niteliğindeki kaynak boşluğunu doldurmak üzere, "Klinik Farmakolojinin Esasları ve Temel Düzenlemeler" kitabını yayımlamaya başladım, içeriğini giderek genişlettim (kitabın 2007'de 4. baskısı yapılmıştır). Bu kitabı yayımlamaya karar verdiğim zaman en önemli eksikliğimin biyoistatistik bilgi dağarcığımda olduğunu gördüm ve 1960'larda Michigan Üniversitesi'nde MSc eğitimi görürken aldığım biyoistatistik dersinden kalan küllenmiş bilgilerimi canlandırmak için birkaç yıl istatistik kitapları ile haşır neşir oldum ve bu daldaki öğretim üyelerine danıştım. Dahası, ekzersiz yapmak ve bilgimi pekiştirmek için için DSÖ'nün "Sağlık Araştırmalarında Örneklem Büyüklüğü" adlı İngilizce kitabını çevirip yayımladım.

Klinik farmakoloji alanında, biyoyararlanım ve biyedeğerlik uygulama birimi kurmak isteyip de ilk olarak başanya ulaşan, Erciyes Ü. Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı'ndan, değerli meslektaşım Prof. Dr. Aydın Erenmemişoğlu olmuştur. Halen yurt içinden başka Batı ülkelerinden de bu konuyla ilgili olarak aldığı projeleri çalışma ekibi ile başarılı bir şekilde yürütmektedir. Bu tür çalışma yerlerinin sayısı, son olarak Gaziantep Tıp Fakültesi'ndeki farmakolog meslektaşlarının da katılımıyla halen dörde çıkmıştır.

Kendimden söz etmekten hoşlanmadığım halde yukandaki etkinliklerimi burada dile getirmemin nedeni, kendi kuruluşlarında klinik farmakoloji dalında eğitim programı geliştirmek ve araştırma yolunu açmak isteyen meslektaşlarını teşvik etmek içindir.

Ayrıca günümüz Türkiye'sinde az da olsa artık yurtdışında formel klinik farmakoloji veya ona yakın dal (farmakoekonomi gibi) eğitimi görüp dönmüş doktoralı ya da kapsamı daha kısıtlı eğitim görmüş öğretim üyelerimiz ve uzman elemanlarımız bulunmaktadır. Bunlar sayesinde benim yukanda betimlediğim sıkıntılı yollara girmeden de eğitim programı geliştirmek mümkün olacaktır.

Sonuç: Yazımı bağlarken, yeterli bilgi ve deneyim kazanmış meslektaşlarının, gerekirse kendilerini daha da geliştirerek çağdaş bir klinik farmakoloji eğitiminin bayrağını işbirliği ve dayanışma içinde daha da yükseklere taşımalarını diliyorum ve bekliyorum.

* 23 Aralık 2008 tarihinde 27089 sayılı Resmi Gazete'de yayınlanan ve 1.1.2009 tarihinde yürürlüğe giren Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik'in bazı maddeleri Danıştay 10. dairesinin 13.11.2009 gün ve E:2009/3991 sayılı kararı gereğince iptal edildi. Bu iptal edilen maddelere yönelik olarak Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik'te Değişiklikler Yapılmasına dair Yönetmelik, 11 Mart 2010 tarihli ve 27518 sayılı Resmi gazetede yayınlandı.

Kaynak: Kayaalp, S.O. : *Klinik Farmakolojinin Esasları ve Temel Düzenlemeler*, 4. Baskı, Pelikan Kitabevi, Ankara; 2007 (D. Aydıncarhaliloğlu, İ. Kızılcık, M. Mellî ve Ş. Oktay'ın katkılarıyla).



KLİNİK FARMAKOLOJİ'NİN TARİHSEL GELİŞİMİ VE SINIRLARI

Prof. Dr. Işık TUĞLULAR

Ege Üniversitesi İlaç Geliştirme ve Farmakokinetik Araştırma – Uygulama Merkezi Müdürü



YÖK Genel Kurulu' nun 21/05/2009 tarihli toplantısında akademik olarak yeniden yapılandırılan Tıp Fakülteleri içinde Farmakoloji adının "Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı" olarak değiştirilmesi ve bunun çatısı altında "Klinik Farmakoloji" ve "Toksikoloji" bilim dallarının oluşturulması kararı üzerine klinik farmakolojinin ne olduğu ve ne olmadığı yönünde görüşlerimi içeren bu yazı kaleme alınmıştır. Klinik farmakolojinin ilk resmi organizasyonu 1969 yılında Amerika'da "American College of Clinical Pharmacology" adı altında kurulmuştur. Dünya Sağlık Örgütü de 1970 yılında yaptığı bir toplantıda bu gelişmeyi desteklemiş ve tüm dünya ülkelerini bu konuda uyararak organizasyonlarını yapmalarını istemiştir..

O günden bugüne konu bütün dünyada aslında halen tartışılmakta ve sınırlarının çizilmesinde değişik görüşler ortaya çıkmaktadır. 1986 yılından beri üzerinde çalıştığım bu konunun değişik vesilelerle kendi fakültemde gündeme getirilmesine rağmen yapılan toplantılardaki oylama ile reddedilmesi beni yıldırmamış ve bu konuda gösterdiğim çabalarla akademik faaliyet gösteremeyen ancak sadece uygulama yapabilen ARGEFAR Merkezi' nin kurulabilmesi gerçekleştirilebilmiştir.

Yıllardan beri bu konu bilimsel platformda yapılan toplantılarda veya ayak üstü sohbetlerde çok tartışılmış ancak bir ortak görüşe varılmadığı gibi bunun ayrı bir "Bilim Dalı" olabileceği çoğu farmakolog tarafından kabul görmemiştir. Sadece Anabilim Dalların'ın tabelasını değiştirerek konunun çözümlenebileceği öngörülmesi veya klinik farmakoloji uzmanı gereksinimlerinin "tıp kökenli farmakolog" gibi dünyanın hiçbir yerinde kabul görmeyecek bir öneri geliştirilerek bu konunun geçştirileceği varsayılmıştır. Tıp Fakülteleri incelendiğinde birçok bilim dalının ancak özerklik kazanması sonrası kurulabildiği ve geliştirilebildiği örnekleri var iken bu konuda yıllarca direnilmesinin farmakolojinin bu yönü ile gelişmesini engellemekten başka bir yarar olmamıştır.

TFD bünyesinde oluşturulan ve önemli adımlar atan "Klinik Farmakoloji Çalışma Grubu"nun konuyu gündemine taşımaya ve bu konuda bir tartışma açarak klinik farmakolojinin sınırlarını belirlemesi yönünde yoğun bir faaliyete geçerek biran evvel bu bilim dalının ülkemizde varolan potansiyeli harekete geçirebileceği inancını taşımaktayım.

Klinik Farmakoloji'nin Tarihsel Gelişimi

Başlangıçta değişik kaynaklı ilaçlar ampirik bir şekilde doğrudan insanlarda kullanılmıştır. Bu uygulamalarda bazen etki görülmemiş ve hatta zehirlenmeler olmuştur. Ancak zaman içinde görülmüştür ki ilaç masum değildir ve onun da bir takım zararları olabilmektedir.

Sonraları bunların bilinen klinik etkileri dikkate alınarak bu klinik durumların deneysel modelleri geliştirilmiştir. Böylece ilaçların etkileri ve daha önemli mekanizmaları araştırılmış ve farmakolojik bilgiler artmıştır.

Alınan sonuçlardan cesaretlenen bilim insanı sürekli olarak ilaçların insana nasıl daha yararlı olabileceği sorusuna yanıt aramıştır.

Bu arada yeni teknolojilerin yarattığı olanaklar yanında uygulamalı matematik'in katkısı ile biyoistatistik'in gelişmesi ve farmakoloji bilimine entegre olması farmakokinetik biliminin doğmasına ve dolayısıyla daha somut veriler ile bazı farmakokinetik sonuçlara ulaşabilme olanağı yaratmıştır.

İlaç kimyasının ve biyofarmasi biliminin gelişmesi buna uygulamalı matematik'in katkısı, insan vücudunun tanınması sonuçta farmakokinetik biliminin zenginleşmesine yol açmıştır.

İlaç düzeylerinin insan vücudu biyolojik materyallerinde ölçülebilmesi yanında, bilgisayar teknolojisinin yazılım ve donanım olarak desteğinin sağlanması klinik farmakolojinin gelişmesinde önemli katkılar olmuştur.

Klinik araştırmaların tasarımı, organizasyonu ve sonuçlarının değerlendirilmesinde biyoistatistik biliminin verdiği destek klinik farmakolojinin ufku genişletmiştir.

Klinik farmakoloji genetik ile ilgili tekniklerin ve bilginin kullanılmasını sağlayarak bunlardan tedavi uygulamalarında yararlanmayı olası kılmıştır.

Bilinmeyen veya kullanılmayan nesnel ilaç araştırmaları yöntemlerinin keşfedilmesi ve bunların kontrollü klinik araştırmalarda kullanılabilmesi klinik farmakolojinin gelişmesine önemli katkılar sağlamıştır.

Ancak geliştirilmiş hayvan modelleri ile çok daha ayrıntılı araştırmalar yapılması ile önemli bilgiler elde edilmiş

olmakla birlikte ve deneysel olarak elde edilen bilgiler çok değerli olmasına karşın görülmüş ki elde edilen bilgilerin insanlara birebir uygulanabilmesi olası değildir.

Gerçekten de temel farmakoloji bulgular hayvanlardan elde edilen sonuçlara dayanır. Bunların insanda da aynı sonuçları vermesinin insanlarda araştırma yapılmadan beklenemeyeceğinin birçok örneği mevcuttur. Hatta aynı etkiyi gösterse bile güvenlilik ve toksik etki bakımından önemli sakıncalar doğurduğu görülmüştür.

Bu nedenle insanlar üzerindeki etkiler ayrıca araştırılmalıdır. Bunu kim yapabilir? sorusuna karşılık doğal olarak klinisyenler aklı gelmiştir. Fakat bu arada bu araştırmaları yapabilmek için temel farmakolojiyi de iyi bilmek gerektiği gerçeği ortaya çıkmıştır.

Çözüm için klinisyenler temel farmakoloji eğitimi almış, farmakologlar klinisyenliğe soyunmuş ve bu tarihsel gelişim içinde "ilaç ile tedavi" bilimi gündeme gelmiştir. Klinisyenlerin bu konuyu benimsemesi önemli katkılar sağlamış ve klinik farmakoloji adı böylelikle ortaya çıkmış ve gelişmiştir.

Böylece gündeme gelen klinik farmakoloji o günlerden buyana tartışılmış ve klinik farmakoloji nedir? sorusunun yanıtı aranmıştır.

Klinik Farmakoloji Nedir?

Klinik farmakoloji varolan ilaçların daha iyi tanınmasına, anlaşılmasına ve kullanılmasına ve gelecek için daha etkili ve daha güvenli ilaçların geliştirilmesine katkıda bulunan bir bilim dalıdır.

Klinik farmakolojinin amacı toplumda güvenli, etkili ve ekonomik ilaç kullanımı için araştırmalar yapmaktır. Klinik farmakoloji insan vücudunda ilaç etkisinin denemeler ile araştırılmasıdır.

Klinik farmakoloji sadece ilacın vücuda ne yaptığını değil fakat aynı zamanda vücudun ilaca nasıl davrandığının da araştırılmasıdır.

Klinik farmakoloji konuları topluluktan bireye, organlardan hücreye hatta genlere kadar inmiş ve elde edilen bilgiler ile zenginleşerek bu bulguların yeniden toplumda kullanılmasına olanak sağlamıştır.

Klinik farmakoloji, yanıtta değişkenliğin temel kaynağı olan ilaç kinetiğindeki bireylerarası farklılıklarda ilaç metabolizmasının yerini araştırmada rol almıştır.

İlaçların bir arada kullanılması ile oluşan ilaç etkileşmelerinde ilacın yanıtının azalması veya artmasının açıklanmasında ilaçların metabolize eden enzimlerin indüksiyonu veya inhibisyona bağlı olduğu ilaç kinetiğinin varlığı ile anlaşılmalıdır.

Farmakokinetik bilgiler ayrıca ilacın metabolizmasında karaciğer kadar bağırsağın da önemli olduğunu ortaya koymuştur.

Bu görüntüsü ile klinik farmakoloji gelecekte araştırmayı laboratuvar bankolarından yatak başına ve aynı zamanda tedavi sorunlarını da yatak başından laboratuvar bankolarına taşıyarak çok daha verimli bilgiler elde edecektir.

Klinik farmakoloji disiplinlerarası bir uzmanlıktır. Bu disiplinler arasında temel bilimler, eczacılık bilimleri, klinik bilimler, ilaç firmaları ve düzenleyici makamların hepsinin ayrı bir yeri vardır.

Bu yönü ile klinik farmakoloji geniş-açılı bir objektif gibi ilaç ile ilgili konulara panoramik bir bakış açısı ile bakmalıdır. Bu panoramik bakış hem klinik farmakolojiyi anlamak hem de onun geleceğini hazırlamak için kaçınılmazdır.

Gerçekten de bir bilimin gelişmesinin, ancak konuların daha ayrıntılı bir şekilde araştırılması ile olası olduğu kabul edilmelidir. Bu kadar geniş bir panoramik görüntüsü olan klinik farmakolojinin sınırları tam ve kesin olarak belirlenemediği koşullarda hangi ince ayrıntılar ile ilgilenileceğinin programının hiçbir zaman yapılamayacağı da kabul edilmelidir. Geleneksel bilime ek olarak klinik farmakoloji temel farmakolojik araştırmalardan tedavi rejimlerine, ilaç suistimalinden bağımlılığa, maliyet / etkililikten gereksinim duyduğu ilacın en ucuz ve en kaliteli olarak hatta erken erişim programı ile teminine kadar tedavide karşılaşılan sorunlara çözüm üreten bir bilim dalı olmuştur.

Laboratuvar araştırmalarının sonuçlarını irdeleyerek hastanın yaranna kullanılabilecek ilaçlar haline dönüştürebilecek ve temel bilim ile tıp uygulaması arasında köprü görevini görebilecek tek bilim dalı "Klinik Farmakoloji" dir.

Gerçekten de geniş anlamda ele alınacak olursa klinik farmakoloji, insan üzerinde ilaçlar ile ilgili bilimsel araştırma yapan ve bunun sonuçlarını rutin hasta sağaltımına sunan bilim dalıdır, denilebilir.

Ancak bütün bunlar öngörülürken klinik farmakolojinin hasta ile doğrudan teması ve onunla ilgilenilmesi öngörülmemiştir. Belki de klinik farmakolojinin en önemli tartışma alanlarından bir tanesi olan bu konunun öncelikle kabul edilmesi en önemli adımı oluşturacaktır. Burada sözü edilen sınırlar belirlenirken hem diğer bilim dallarının alanlarına müdahale edilmemesi öngörölmüş hem de klinik farmakoloji, ona sahip çıkmaya çalışan bilim dallarından soyutlanmaya çalışılmıştır.

Bu çerçevede hasta ile ilgilenmesi veya onun ile teması öngörölmeyen klinik farmakologların buna karşın sağlıklı gönüllüler üzerinde yapılan farmakokinetik araştırmalar, biyofarmasötik araştırmalar ve biyoedeğerlik çalışmalarında vazgeçilmez uzmanlar olması öngörölmüştür.

Böylece klinik farmakoloji klinisyenlerin uygulama alanlarına müdahil olamayacağı gibi onların da klinik farmakoloji alanına girmesi engellenmiş olmaktadır.

Bu misyonu ile klinik farmakoloji birçok alanda faaliyet gösterir:

- Etkin madde temel araştırmalarını insan üzerinde uygulamalı araştırma alanına taşıyarak yeni ilaçların geliştirilmesine katkıda bulunmak
- İlaç uygulamalarında, klinikte kullanılabilir tedavi önerileri geliştirmek
- Toplumun ilaca verdiği yanıtın analizini yaparak kullanılan ilacın gerçek yerini ve özellikle ilacın yarar/zarar oranını değerlendirerek belirlemek
- İlaç yanıtının farmakoepidemiyojik yönünü araştırarak ilaç kullanımının toplumlar üzerindeki etkililiğini ve güvenliiliğini belirlemek
- İlaç yanıtının etkililiği ve güvenliiliğini değiştirebilen bireysel ve genetik farklılıklarını araştırarak ilacın daha etkili kullanımını sağlamak
- Genetik ve insan genomu bilgilerini irdeleyerek yeni ilaç geliştirilmesini sağlamak
- Elde var olan her türlü bilgiyi belli bir program çerçevesinde değerlendirerek yeni ilaçların tasarlanmasını planlamak

Klinik farmakoloji uzmanları temel farmakoloji olanaklarını iyi tanımalı ve bunu yorumlayabilmeli ayrıca klinik branşların hasta popölasyonları ile burada kullanılan yöntemlerin de sorgulamasını yapabilmelidir. Klinik farmakolojinin temel görevleri arasında ilaç geliştirilmesine katkı, ilaç kullanımını iyileştirme, ilaç bilgilenmesine yönelik sorunlara çözüm, akılcı ilaç kullanımı ve ilacın yarar / zarar değerlendirmesi ile ilgili araştırmaların yapılması da sayılabilir.

Sağaltımsal İlaç Yönetimi ve özel gruplara uygulanacak ilaçların rutinde kullanımı ve güncel uygulaması sırasında karşılaşılan sıkıntılarn çözümü için yeni yöntemlerin geliştirilmesi ve bunlar için araştırmaların tasarlanması ve yürütülmesi de klinik farmakoloji uğraş alanına girmelidir.

Sonuç olarak klinik farmakoloji ilgi alanları aşağıdaki şekilde özetlenebilir:

- Biyolojik materyallerde ilaç analiz yöntemlerini bulma ve geliştirme
- Farmakogenetikler konusunda araştırmalar yapma
- Farmakokinetik/Farmakodinamik ilişkileri teorilerinin geliştirilmesi ve uygulamalı araştırmalar yapılması
- Klinik farmakokinetik alanında bireysel ve toplumsal farmakokinetik teorilerini geliştirme ve uygulamalı araştırmalar tasarlama
- Özel gruplarda ilaç etkileri ve kullanımı ile ilgili araştırmalar yapma
 - yaşlı
 - çocuk
 - organ bozuklukları
 - ilaç etkileşmeleri
 - gebelik ve emzirme

Biyotetik konularını gündeme alarak onları geliştirme

İlaç ile zehirlenme (akut ve kronik) ve bağımlılık ile ilgili tedaviler geliştirme

Biyofarmasi ile koordine çalışmalar sonrası yeni formülasyonlar geliştirme

İnsanda ilaç etkisinin değişik görünüşlerinin araştırılması için tasarımlar geliştirme

Bioistatistik teori ve pratiğini geliştirerek uygulamalarda kullanımını sağlama

Klinik deney tasarımı temel ilkelerini belirleme

Yeni ilaç geliştirilmesi aşamaları ile ilgili teorilerin geliştirilmesine katkıda bulunma

Farmakovijilansın rutinde uygulanmasını sağlama ve iyi farmakovijilans uygulamalarını geliştirme

İlaçların akılcı ve maliyet / etkin kullanımı ile ilgili araştırmaları yapma

İlaçların etkililik ve güvenlilik yönünden klinik değerlendirmesini yapma

İlaç ile ilgili bilimsel makalelerin değerlendirilmesini yapma

İlaç yönetmeliklerinin tasarımı ve bunları geliştirme yönünde çalışmalar yapma

İlaç hukukunu inceleme ve geliştirilmesine katkıda bulunma

Her ne kadar bilimler arası ilişkisi yadsınamasa da genç ve gelişen bir bilim dalı olarak klinik farmakoloji eczacılık ve tedavi bilimlerinden düşünce olarak tamamen ayrı bir şekilde ele alınmalıdır.

Eczacılık genel olarak ilacın üretimi, stabilitesinin korunması ve ilacın dağıtımı ile ilgilidir. Tedavi bilimi ise ilaç dahil birçok tıp dalının (cerrahi, fizik tedavi, fitoterapi, homeopati, aromaterapi vb) olanaklarını kullanarak hastalıkların tedavisinin geliştirilmesi için uğraşmalıdır.

Kan ilaç düzeylerinin ölçülmesi ile rutin tedavide ilaç yanıtının bireyselleştirilmesi yönündeki rutin hizmetler klinik farmakoloji uğraş alanına girmemelidir. Tedavileri bireysel olarak incelemek ve hastanın gereksinimi olan tedaviyi uygulamak "klinik eczacılık" bilim dalının uğraş alanı olarak görülmelidir.

Aynı şekilde gebelikte bireysel ilaç kullanımı, süt emzirmede bireysel ilaç kullanımı, yaşlılarda bireysel ilaç kullanımı, böbrek yetmezliğinde, karaciğer yetmezliğinde bireysel ilaç kullanımı gibi rutin hasta bakımında hastanın gereksinim duyacağı bilgiler "klinik eczacılık" bilim dalının uğraş alanları içine girer.

Ancak buna karşılık klinik eczacılık uygulamaları sırasında gözlenen sıkıntılıların çözümü için yapılacak deneme tasarımları doğrudan klinik farmakoloji alanı olarak görülmelidir.

Farmakoterapi'nin klinik farmakoloji konusu olup olmadığı halen bütün dünyada olduğu gibi bizim ülkemizde de tartışılmakla birlikte kanımızca klinik bir uygulama olması nedeni ile ve bugünkü bazı yaklaşımlara göre klinik farmakoloji kapsamına dahil edilmemelidir. Çünkü klinik farmakoloji tedavi bilimi değildir. Tedavinin etkinliğinin nasıl artırılabilirliğini sorgulayan ve buna göre araştırmalar yaparak klinik sonuçlar üreten bir bilimdir. Ayrıca akılcı ilaç kullanımı da bir farmakoterapi konusu olarak doğrudan rutin hizmet ile ilgili olması nedeni ile klinik farmakoloji kapsamında yer almamalıdır.

Rutin hizmet olarak görülen bütün bu klinik uğraşlar aslında araştırmalara zemin hazırlamak amacı ile veri elde etmeye yönelik girişimler olarak değerlendirilmeli ve bu konuların eğitim/ öğrenimi ve geliştirilmesi için önemli pratik uygulamalar olarak kabul edilmelidir. Bu girişimlerin öngörülmesi, tasarlanması, uygulamaya sokulması ve bilimsel araştırmaların gerçekleştirilebilmesi ve gelişimini tamamlayabilmesi için bu bilim dalının bağımsız olması kaçınılmazdır.

Böylece klinik farmakolojinin klinik rutin uygulamalarından soyutlanması ve yukarıda belirtildiği şekilde klinik müdahalelerden kurtarılması olası olacaktır.

Klinik farmakolojinin geleceğini öngörebilmek için bu bilim dalının sınırlarının iyi belirlenmesi ve biran evvel uzmanlık dalı olarak kabulünün sağlanması gerekir.

Sonrasında nasıl bir eğitim ile bunun sağlanabileceği tartışılır ve bu eğitimi verecek kurumların gereksinimleri belirlenebilir.

Böyle bir uzmanlık dalı eğitiminde ele alınabilecek konular aşağıdaki tabloda önerilmiştir:

KLİNİK FARMAKOLOJİ EĞİTİMİNDE ELE ALINABİLECEK KONULAR ÖNERİSİ

1. İnsanda Biyoyararlanımı/ Biyoeşdeğerlik
2. İnsanda Klinik Farmakokinetik (Faz I)

3	İnsanda Farmakodinami (Faz II, Faz III)
4	Farmakovijilans/ Farmakoepidemioloji
5	Farmakodependans
6	Farmakoekonomi/ İlaç Kullanımı (Drug Utilisation)
7	Farmakogenetik/ Farmakogenomik
8	Sosyal Farmakoloji
9	İlaç Analiz Yöntemleri Geliştirme
10	Bilimsel Etik
11	İlaç Klinik Araştırmalarında Etik
12	Föetal ve Neonatal Farmakoloji
13	Metaanaliz
14	İlaç Mevzuatı
15	İlaç Hukuku
16	Biyoistatistik
17	Kronofarmakoloji

Sonuç olarak klinik farmakolojinin rutin hasta sağaltımında görev almayan ancak bu rutin hizmetin geliştirilmesi için araştırmalar yapan bir bilim dalı olarak kabul edilmesinin birçok tartışmayı ortadan kaldıracağına ve çok önemli ilerlemeler kaydedeceğine inanarak bu yönde çaba gösterilmesini öneriyorum ve sevgilerimi sunuyorum.

Ekler

CV- Prof. Dr. Işık Tuğlular



Türk Farmakoloji Derneği