

ERSİN YARIS
HACETTEPE UNIV. TIP FAK.
FARMAKOLOJİ AB.D.
08339/ANKARA

TÜRK FARMAKOLOJİ DERNEĞİ BÜLTENİ

İki ayda bir yayımlanır

Temmuz - 1992

Değerli Meslektaşlarım,

Bültenimizin bu sayısını kısa bir süre önce kaybettiğimiz hocamız Prof. Reşat Garan'ın aziz hatırasına sunmak istedik. Yıllarını verdiği İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Enstitüsü ve Tedavi Kliniği'nde yetiştirdiği öğrencileri arasında hocam Prof. Dr. Alaeddin Akçasu dışında onun özellikle deneysel farmakolojideki önemli çalışmalarını pek az kimse bilir. Bu sayıda onun çalışmalarından sadece bir kaçının üzerinde durmaya çalıştık. Gelecek sayılarımızdan birinde hocamızın çalışmaları hakkında daha etraflı bilgiler verilmeye çalışılacaktır. Onun bir öğrencisi olarak akademik yaşamın boyunca çalışmaları ve özellikle bilim ahlakı yönünden ondan öğrendiklerimi bıkmadan usanmadan öğrencilerime aktarmaya çalıştım. Bunların yeterli olduğunu zannetmiyorum. Eğer bu gün Türkiye'de bir Farmakoloji bilim dalı yaşamını diğer bilim dalları yanında üstün düzeyde sürdürebiliyorsa bunda Prof. Reşat Garan'ın büyük katkıları vardır. Bu noktayı genç kuşakların çok iyi bilmesi gerekir. Onun deneysel çalışmalardaki titizliği ve klinik çalışmalardaki duyarlılığını bir defa daha bir iki örnek vererek vurgulamak istiyorum.

Çok iyi anımsadığım ve yaşamın boyunca unutmadığım bir hatıramı aktarmak istiyorum. Digitalis Davisiana krut ekstraları üzerinde araştırma yaparken bir seri deneyde Starling kalp-akciğer preparatı üzerinde çalışmam gerekiyordu. Deneyin hazırlanma işlemini daha önce Hocam Prof. A. Akçasu öğretmişlerdi. Bir deney sonrası sıra kullanılan tüplerin ve diğer cihazların yıkama ve temizlenme işlemine gelmişti. Bu işlem teknisyen tarafından yerine getirilirken Prof. R. Garan sonuçları görmek için laboratuvara girmişti. Bu duruma son derece reaksiyon gösterip *"tüm deneylerde kullandığın ekipman ve sair aksesuarın bizzat tarafından temizlenmesi gereğini bir defa ve son olarak hatırlatmak isterim. Unutma ki bir tüp üzerinde kalacak ufak bir artık veya kir senin yaptığın deneyin sonuçlarını tamamen değiştirir"* diyerek bana meslek yaşamında unutmadığım bir ders vermiştir. Nitekim kendisinin bizzat yaptığı deneylerde tüm bu işlemleri bizzat yapardı. Klinik çalışmalarda da son derece titiz bir araştırmacı hekimdi. 1952 il yıllardan sonra klinikte çok kullandığımız bazı ilaçların hastaya verildikten sonra kan düzeylerini mutlaka ölçtüürdü. Salsilatlar ve sulfamidler için bu ölçümler günün koşullarına göre konvansiyonel metodlarla bizzat asistanlar tarafından yapılır ve buna son derece önem verirdi. Bu bir bakıma o tarihlerde henüz adı konulmamış Klinik Farmakoloji disiplininin bir uygulama şekliydi. Nitekim bu tarihlerde Türkiye'de

Üretilen aspirin preparatlarının seri olarak kontrolleri yapılmış ve sadece Savunma Bakanlığı tarafından üretilen aspirin (MMV yazılı aspirin) preparatlarının evsafına uygun oldukları gösterilmişti.

Hocam Prof. R. Garan için söylenecek ve yazılacak pek çok şey vardır. Bunları elbette zaman zaman yetişen gençlere aktarmak bizlerin görevidir. Ancak bizden sonra gelecek kuşaklar da bir sonra gelenlere aktarmak durumundadırlar. Bu farmakoloji ailesinin bir görevi olmalıdır. Bilindiği üzere geçmiş bilmeden geleceğe yönelmek son derece güçtür.

Değerli meslektaşlarım,

Kongre çalışmaları hızla devam etmektedir. Şu ana kadar oldukça yüksek sayıda tebliğ başvurusu almış durumdayız. Tüm meslektaşlarımızın başvurularının sağlanabilmesi amacı ile daha önce 30 Temmuz 1992 olarak bildirdiğimiz tebliğ gönderme süresini 15 Ağustos tarihine kadar uzatma kararı almış bulunuyoruz. Bu arada üzüleceğinizi tahmin ettiğim yeni haberi de vermek istiyorum. Dün Prof. R. Furchgott'dan bir mektup aldım. Furchgott bu yıl Bristol Meyers Squibb ödülünü kazandığını ve ödülün ilk defa kendisine Houston'daki bir toplantıda verileceğini toplantı tarihinin bizim kongrenin toplantı günlerine rastlaması nedeniyle daha önce bize verdiği sözden üzülerken vazgeçme zorunluluğunda olduğunu nazik bir şekilde ifade etmektedir. İlerde bu sözünü mutlaka yerine getireceğinden beyan etmiştir.

Her zaman olduğu gibi siz sayın meslektaşlarıma yönetim kurulu adına içten saygılarımı sunarım.



Prof. Dr. R. Kâzım TÜRKER

Prof. Dr. REŞAT GARAN

1907 - 1992

□ **Rahmetli Hocamız Prof. Dr. R. Garan için Prof. Dr. Alâeddin Akçasu tarafından kaleme alınan bir yazıyı sunuyoruz.**

Prof. Dr. Reşat Garan'ın kendisini tanımak şerefine nail olduğum 1942 senesinden vefatına kadar her bakımdan öğrenciliğini yapmış bulunmam hayatımın en onurlu hatıralarından birini teşkil etmektedir. Müşterek hocamız Prof. Dr. Akil Muhtar'ın Farmakoloji ve İç Hastalıkları alanında en hayırlı bir takipçisi olması öğrenciliğini yaptığı bir hocaya, hocalık borcunun ancak bilgi, görgü ve zerafeti, kendinden sonra gelen nesillere aktarabilmekle mümkün olabileceğinin en güzel bir örneğini teşkil etmiştir.

Farmakolojinin en güç deneysel metodlarını kendisinden öğrenirken bilgisinin derinliğinin tevazu ile nasıl taçlandırıldığını gözlemem bana hayatta daima yol gösterici olmuştur. Reşat hocanın bilimsel değerini burada birkaç satıra sığdırmanın mümkün olmadığını idraki içindeyim. İngiltere'de histamin üzerine çalışmalar yaparken hocanın 1939 yılında dokudan histaminin açığa çıkarılabildiğini gösteren çalışmasını büyük bir iftiharla öğrendim. Yabancı bir memlekette bilim alanında klâsik bir kitapta hocanın ismini görmüş olmam ve oradaki arkadaşlara hocam olduğunu söylemek zevkini bana tattırması, belleğimde daima en mes'ud bir hatıra olarak kalacaktır.

Bilgisinin derinliği, genel kültürün genişliği, nezaketinin ulaşılmaz mertebesi örtülü kibrin bir ifadesi olmayan hakiki tevazuu karşısında hocama hürmetlerimi ifade eder, tanrıdan rahmet, kendisinden sonra gelenlere bir ibret vesilesi olmasını dilerim.

Prof. Dr. Alâeddin AKÇASU

Hocamızın Kalp-Akciğer Preparatında Yapılan Bir Araştırmasının Yayınlanmış Şekli ve Bu Çalışmaya İlgili Traseler

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Berlin.

Mechanische Leistung, Größe und Sauerstoffverbrauch des Warmblüterherzens*.

Von

Manfred Kiese und Reschad Sami Garan**.

Mit 9 Textabbildungen.

(Eingegangen am 18. Oktober 1937.)

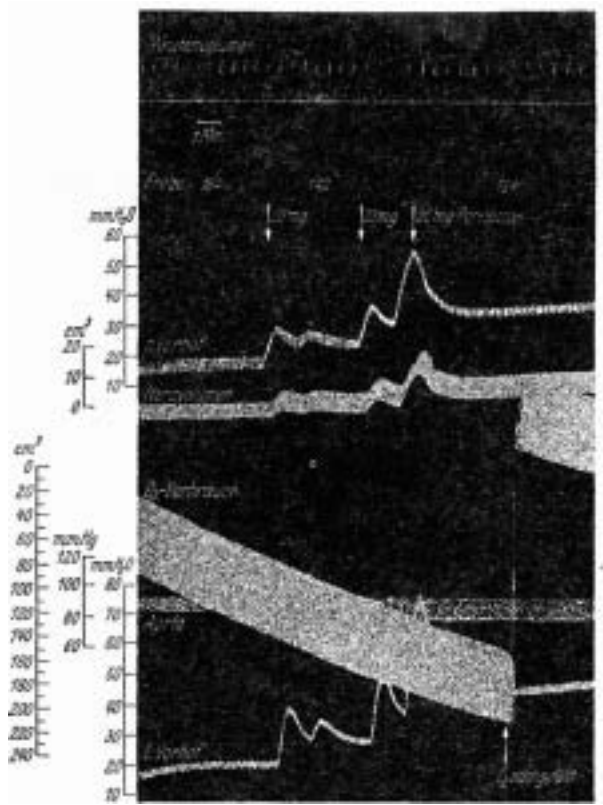
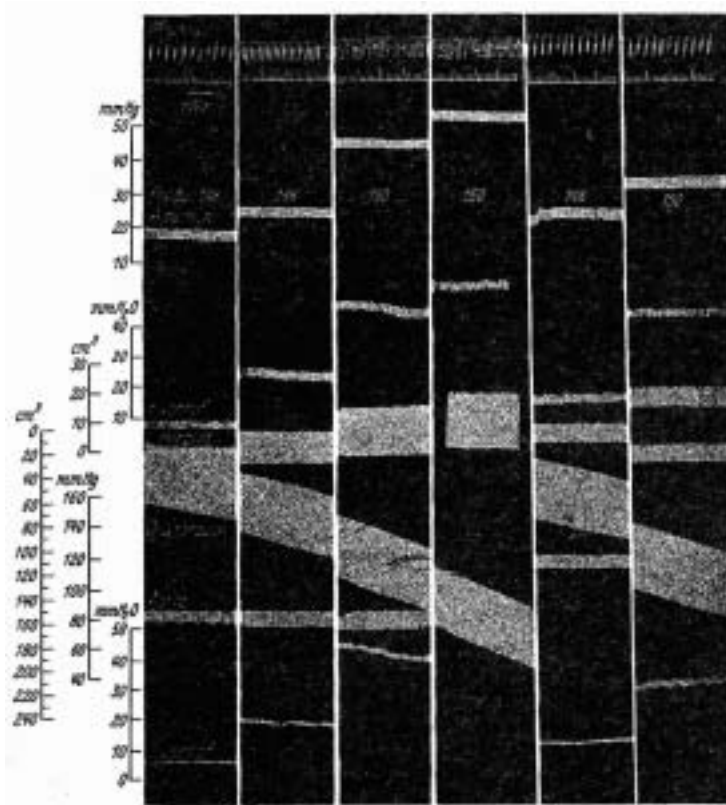
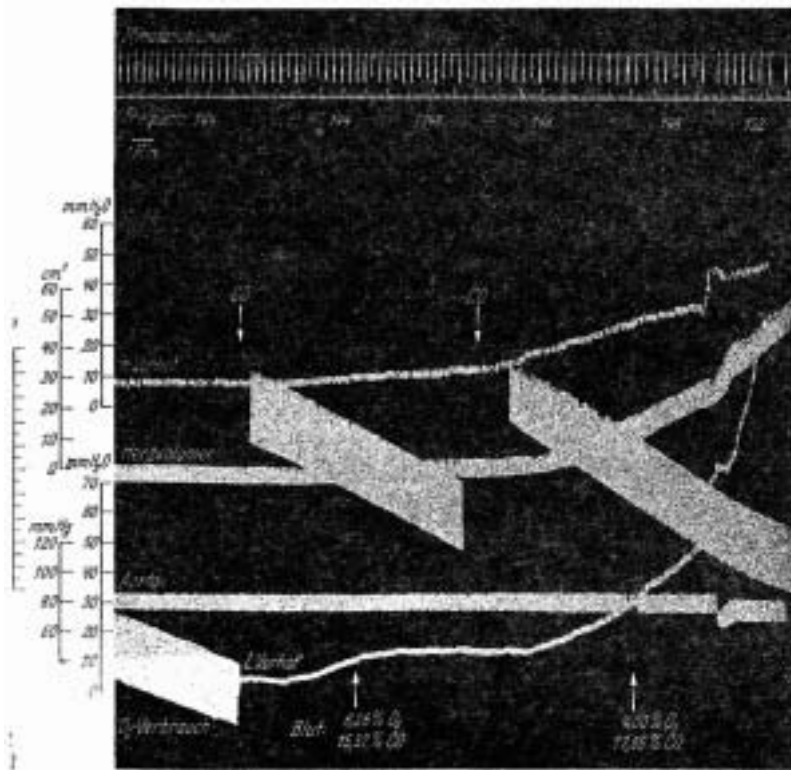
Am Skelettmuskel hatte Fenn¹ durch Wärmemessungen gezeigt, daß die Energiefreisetzung bei tetanischer Erregung nicht ausschließlich von der Faserlänge bestimmt wird. Bei gleicher Faserlänge wurde die gesamte freigesetzte Energie größer gefunden, wenn der Muskel sich kontrahierte und mechanische Arbeit leistete, als wenn die Verkürzung verhindert wurde. Die freigesetzte Energie nahm sowohl zu, wenn steigende Lasten über eine gleiche Höhe gehoben wurden als auch beim Heben einer gleichen Last über zunehmende Höhe (Fenn-Effekt). In späteren Wärmemessungen am Muskel wurden die Beobachtungen Fenns bei tetanischer Erregung von Hartree², Fischer³ und Hartree und Hill⁴ bestätigt. Hill⁵ und Cattell⁶ konnten schließlich auch bei der Einzelzuckung des Froschartorius den Fenn-Effekt nachweisen. Eine wichtige Bestätigung erfuhren die erwähnten myothermischen Messungen durch Untersuchungen Fischers⁷ über den Sauerstoffverbrauch des Froschartorius bei Einzelzuckungen unter isometrischen und isotonischen Bedingungen. Der Sauerstoffverbrauch des Froschartorius war unter bestimmten Bedingungen bei der Verkürzung größer als bei der isometrischen Zuckung und erwies sich von der Größe der mechanischen Arbeit abhängig.

In Übereinstimmung mit den Ergebnissen der Untersuchungen am Skelettmuskel fand Stella⁸ am Schildkrötenherzen bei gleicher diastolischer Faserlänge eine Zunahme des Sauerstoffverbrauchs mit Steigerung der mechanischen Leistung durch Erhöhung des Widerstandes, gegen den das Herz sich zu entleeren hatte. Allerdings hatten Clark und White⁹ am Froschherzen und Decherd und Visscher¹⁰ am Schildkrötenherzen unter ähnlichen Bedingungen eine Zunahme des Sauerstoffverbrauchs nicht beobachtet.

* Herrn Prof. Dr. W. Heubner zum 60. Geburtstag gewidmet.

** Rockefeller Fellow.

¹ Fenn, W. O.: J. of Physiol. 58, 175 (1923). — ² Hartree, W.: Ebenda 60, 269 (1925). — ³ Fischer, E.: Arch. f. d. ges. Physiol. 219, 514 (1928). — ⁴ Hartree, W. u. A. V. Hill: Proc. Roy. Soc. London (B) 104, 1 (1928). — ⁵ Hill, A. V.: Ebenda 107, 115 (1930). — ⁶ Cattell, McK.: J. of Physiol. 75, 264 (1932). — ⁷ Fischer, E.: Amer. J. of Physiol. 96, 78 (1931). — ⁸ Stella, G.: J. of Physiol. 72, 247 (1931). — ⁹ Clark, A. J. u. A. C. White: J. of Physiol. 66, 185 (1928). — ¹⁰ Decherd, G. u. M. B. Visscher: Amer. J. of Physiol. 103, 400 (1933).



"Handbook of Experimental Pharmacology" nin 1976'da yayınlanan 18. cildinde, Hocamızın iki çalışmasına yapılan atıflardan örnekler.

... difficult because in such studies the effect of the hydrogen ion concentration is usually intermingled with the effect of the CO₂ concentration. Thus, GARAN (1938) has shown that by increasing the partial pressure of CO₂ in Tyrode the response of the ileum to histamine would be decreased even to the point of being abolished. GARAN (1938) demonstrated that at pH 7.5-8.0 the response of the ileum to histamine was maximal, this response decreasing at lower pH, and attributed this loss of reactivity to the formation of a carbamate compound, though SÖRENSEN's phosphate buffer instead of carbonate was used in the perfusion fluid. KIESE (1940) confirmed the inhibitory action of CO₂ on the guinea pig gut and showed that this inhibition could neither be due to formation of a histamine carbamate nor to electric changes.

... J. H., C. S. JANG and H. KWIAKOWSKI: ... on the intestine of ...
 stance liberated by adrenergic nerves in a rabbit's ear. *J. Physiol. (Lond.)* 96, 104 (1939).
 GARAN, R. S.: Inaktivierung von Histamin durch Kohlensäure. *Nachricht. Schmieldeberg's Arch. exp. Path. Pharmac.* 188, 247 (1938).
 GRIBINGER, E., and D. C. HARDWICK: Changes in skin histamine after remote injury. *J. Physiol. (Lond.)* 119, 410 (1953).
 GARMAN, N. J., and M. ... of biogenic amines.
Pharmacol.

... mustard oil (mustard) ... as the volatile anesthetic ether, chloroform and ethyl chloride did not cause the appearance of histamine into the perfusate. GARAN (1938), using the same method, confirmed the observations made by BARTOSCH (1936) and verified that from two to five minutes after the inhalation of several organic compounds a biologically active substance resembling histamine

1949); H = histamine; incr. = increased; perf. = perfusion; permeab. = permeability; secr. = secretion; subcell. = subcellular; Trip. resp. = triple response (LEWIS, 1927).

Compound	Dose or concentration	Species	Biological structure	Experimental evidence	Reference
Ammonia	—	G. pig	Lung, in vivo (aerob.)	Deer. H. cont.	
Ammonia	0.15 M	Rat	Diaphragm, in vitro	H. release	
Ammonia	1 M	Rat	Mesentery mast cells, in vitro	H. release +	

All-

References for ...

1. ALAM et al. (1939) 63. FRIEDBERG and GREENGAARD (1956)
 2. AMANN and WERLE (1956) 64. GARAN (1938)
 3. ... GARCIA-ARROCHA et al. (1953)

... histamine by compounds ...
 120, 550 (1963).
 GARAN, R. S.: Histamin-Freisetzung in der Lunge durch Reizstoffbestimmung. *Nachricht. Schmieldeberg's Arch. exp. Path. Pharmac.* 188, 250 (1938).
 GARCIA-ARROCHA, H., J. G. ARNWIN, and A. L. GROSSBERG: Release of histamine by protamine and ...
Physiol. Congr. Montreal, p. 378 (1963).

HOCAM PROF. DR. REŞAT GARAN

Prof. Dr. R. Kazım Türker

A. Ü. Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim dalı Başkanı

1933 Üniversite reformunun yetiştirdiği büyük bir tıp bilim adamı, hocam Prof. Dr. Reşat Garan'ı bir süre önce kaybettik. Bilim dünyasında adı çok iyi bilinen ancak gösterişten ve reklamdaki uzak, sevecen ve hoşgörülü kişiliği nedeniyle ülkemizde sıradan insanımızın pek fazla tanıyamadığı bu seçkin bilim adamının yaşam felsefesini ve bilime olan katkılarına gelecek kuşaklara aktarmak 12 yıl asistanlığını yapmış onu yakinen tanıyan bu satırların yazarı tarafından yerine getirilmesi zorunlu olan bir görev olarak benimsenmiştir.

Ord. Prof. Dr. Akil Muhtar Özden'in öğrencisi ve asistanı olarak deneysel çalışmalara karşı büyük bir ilgi duyan Prof. Garan, deneysel farmakoloji bilim dalında, ülkemizin adını uluslar arası bilim dünyasında defaatça duyurmuş, Üniversitelerimiz ve ülkemize büyük saygınlık kazandırmıştır. Onun hala güncelliğini koruyan en önemli çalışmaları özellikle histamin adı ile bilinen ve tüm canlıların organizmasında bulunan ve gerek fizyolojik işlevlerde gerekse klinik patolojide önemli katkıları olan maddenin etki mekanizmasına ait olan araştırmalarıdır. Bu çalışmalara pek çok klasik uluslararası farmakoloji temel kitaplarında atıfta bulunulmuştur. Bunların dışında otonom sinir sistemi farmakolojisi ve özellikle kalp ve damar hastalıklarında etkili olan ilaçlar üzerindeki çalışmaları her türlü övgününün üzerinde son derece ciddi farmakolojik araştırma ürünleridir. İkinci dünya savaşı yıllarında özellikle Fransadan ithal edilen digital (Digitalis Nativelle) preparatlarının yetersizliği Prof. Garan'ı ülkemizin doğal koşullarında çok yaygın olarak bulunan digital bitkisi (Yüksük otu) türleri üzerinde çalışmaya yöneltmiş ve bunlardan hazırlanan preparatların klinikte kullanılarak pek çok kalp yetersizliği olan hastanın tedavisini başarı ile sağlamıştır. Bu türler arasında Digitalis Ferruginea'ya bilim dünyasına tanıtan Prof. Garan'dır. İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Tedavi Kliniği ve Farmakoloji Enstitüsü (bugünkü Haseki Hastahanesi Kardiyoloji Enstitüsü) onun yıllarını verdiği temel ve klinik araştırmaların bir eşgüdüm içinde yürütüldüğü bilim yuvası olarak tüm dünyada saygın yerini bulmuştur. Bu bilim yuvasının başkanlığını Ord. Prof. Akil Muhtar'dan sonra büyük bir başarı ile sürdüren merhum hocam Ord. Prof. Dr. Sedat Tavat ve hocam Prof. Dr. Alaeddin Akçasu, Prof. Garan'ın en yakın çalışma arkadaşları olarak evrensel bilime önemli katkılarda bulunmuşlardır. Bu satırların yazarı işte bu önemli ekibin içinde yetişmiş bilimde titizliği, dürüstlüğü ve bilimsel araştırmaların yüceliğini onlardan öğrenmiştir. Onun bu çok önemli çalışmaları Almanyada ünlü Springer-Verlag basımevinin yayınları arasında olan ve farmakoloji bilim dalının en büyük bilgi hazinesi sayılan Hand Book of Experimental Pharmacology serisinde ve Prof. Mauricio Rocha e Silva gibi farmakolojinin dev adlarının kitaplarında ve

daha pek çok uluslararası yayınlarda görülmektedir. Asistanlık yıllarına rastlayan yayımlarında henüz soy adı uygulaması olmadığı için uluslararası bilimsel makalelerinde onun adını **Reşat Sami** olarak görmekteyiz.

Prof. Garan bilimsel çalışmalarında titiz bir laboratuvarcı ve klinikçiydi. Ülkemizin en yetkili kalp hastalıkları uzmanı idi. Kalp fizyolojisi ve patolojisini onun kadar kapsamlı tanıyan bir başka hekim tanımıyorum. Zira yaşamının uzun yıllarını bu alanda deneysel çalışmalarda geçirmiş ve sonra klinik uygulamalara atılmıştır. Asistanlık yıllarındaki olanaklar yeterli olsaydı da onun yaşamını bir kamera ile tespit edip bu filmi yetişmekte olan genç kuşaklara defaatça göstermek son kitaplardan hiç bir zaman öğrenilemeyecek yararlı bir eğitim olurdu. TÜBİTAK'ın kurucuları arasında yer almıştır. Uzun yıllar bu kurumda Bilim Kurulu ve Tıp Grubu üyesi olarak hizmet vermiştir. TÜBİTAK, Prof. Garan'ı Türk tıbbına yaptığı üstün hizmetleri nedeniyle hizmet ödülü ile onurlandırmıştır. Hocam Prof. Garan hangi meslek dalında olursa olsun gelişmenin ve uygar ülkeler düzeyine erişmenin tek yolunun temel bilimsel araştırmalardan geçtiğini bizlere bıkmadan usanmadan her zaman hatırlatan yeri doldurulmaz seçkin bir araştırmacıydı. Araştırma sonuçları yayın aşamasına geldiğinde ne kadar titiz olduğunu çok iyi bilirim. Almanca, Fransızca ve İngilizce dillerini ana dili Türkçe kadar iyi bilirdi. Bu dillerin hangisiyle yazacak olsa bir makaleyi defaatça incelemeden geçirmek onun bizlere bıraktığı en önemli mirasıydı. Makalelerde bizlerin gözünden kaçan bazı önemli noktaları gayet kolaylıkla bulur ve gerekli uyarıları yapardı. Hocamın, bu uyarı ve titizliğinin bilimsel araştırma verilerinin makale haline getirilmesinde yapılacak ufak hataların ilerde uluslararası düzeyde ne denli sorunlara yol açabileceğini sık sık görmekteyiz.

Geleneklerine bağlı, nazik, batı uygarlığını özümsemiş seçkin bir bilim adamı ve kelimenin tam anlamı ile bir **Istanbul Efendisi** idi Hocam Prof. Garan. 27 Mayıs 1960 devriminden sonra Üniversitelerimizden bir bakıma gerekçesiz olarak kapı dışarı edilmiş 147 öğretim üyesinin tekrar dönmeleri için verdiği uğraşmayı ülkemizde pek az kimse bilir. Kendisi bunların dışında olmasına rağmen bu onurlu uğraşmayı sonuna kadar sürdürmüş ve sonunda başarı sağlamıştır. Çünkü hocam inandığı konuda son derece duyarlı bir yapıya sahipti. Uğraşmasını her hangi bir gösterişe sapsmadan yürütür ve mutlaka başarı ile sonuçlandırır. Özel yaşamında en büyük hobisi klasik batı musikisiydi. Dış ülkelere gittiğimizde ona getirilecek en önemli hediye yeni bir orkestra şefinin yönettiği bir klasik senfonik müzik parçası olurdu. Çok zengin bir koleksiyonu olduğunu bilmemize rağmen bundan gine de memnun olacağına inanırdık. Nitekim merhum **Cemal Reşit Rey**, **Nadir Nadi** ve daha adını anımsamadığım bir çok klasik musiki düşkünü ile haftada bir gün özel toplantılar yaptığını anımsarım.

Büyük bir bilim adamı, seçkin bir Türk aydını Prof. Reşat Garan'da aramızdan ayrıldı. Doğa değişmez kurallarını elbette

uygulayacaktır. Ne var ki Reşat hoca bizim nazarımızda ölmemiştir. Türk farmakologlarının her zaman izinden yürüyecekleri, eserlerini gelecek kuşaklara aktaracakları ve seçkin kişiliğini her zaman örnek alacakları bir lider olarak aramızda daima yaşayacaktır.

Geleneklerimiz ve dinimiz icabı ölenler için tanrıdan rahmet dilenir. Reşat hoca için böyle bir rahmet dilemeye gerek olduğunu zannetmiyorum. Çünkü tanrının bu büyük insanı cennetinden başka bir yerde misafir etmesi dışında bir alternatifi olabileceğini düşünemiyorum.

Rahmetli Hocamızın, Öğrencisi R. Kazım TÜRKER'e Değişik Nedenlerle Yazdığı Mektuplar

Dr. REŞAT GARAN

6/10/89

Dr. REŞAT GARAN

~~WTM/Şh KAN/27/160X~~

07 Şubat 90

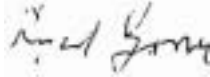
Çok sevgili Kâzımcağım,

Çok sevgili Kâzımcağım,

Prostacyclin'in thromboxan synthetase inhibitörleri ile mukayeseli vasküler spazm çözücü etkisini alan yeni, değerli araştırmanın ayrı baskısı için çok teşekkür ederim; alaka ve zevkle okudum; daima olduğu gibi, seninle iftihar ettim. Gözlerinden öperim.

Yeni araştırmanın

'Possible Calcium Channel Modulation; Activity of Iloprost in Rabbit Isolated Vascular Segments' i aldım ve büyük zevkle okudum. Çok teşekkürler eder, mutluluk ve başarılar dileği ile sevgilerini sunarım.

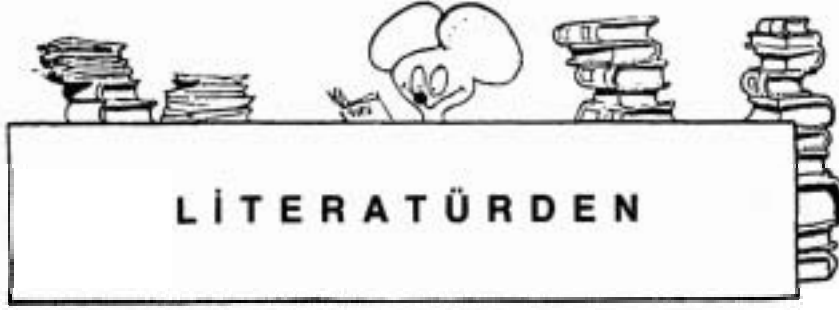


Dr. REŞAT GARAN

7 Temmuz 90

Çok sevgili Kâzımcağım,

Kıymetli ayrı baskın
Possible involvement of endothelium in the responses of the various vasoactive agents in rabbit isolated perfused kidney
bayramdan evvelki gün akşam üzeri geldi ve en makbul bir bayram hediyesi oldu. Çok ~~teşekkürler~~ teşekkürler eder, geçmiş de olsa en iyi dileklerle ~~seninle~~ bayramların kutlarını.



SEROTONİN VE EPINEFRİNİN SİNYAL TRANSDÜKLEME SİSTEMİ DÜZEYİNDE SİNERJİSTİK ETKİLEŞMELERİ

Dr. Oğuzhan YILDIZ

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

Journal of Cardiovascular Pharmacology'de yayınlanan bir makalede, serotonin ve epinefrin arasında sinyal transdükleme sistemleri düzeyindeki etkileşmeyi açıklamaya yönelik bir çalışma yer almaktadır.

Adrenerjik ve serotonerjik stimulasyonla oluşan sinerjistik etkileşmeler insan trombositlerinde, vasküler düz kasta, in vitro hayvan modellerinde ve in vivo olarak insanda gösterilmiştir. Sinerjistik etkileşmedeki moleküler mekanizmaları ortaya koyabilmek için, bu etkileşmeler sinyal transdükleme sistemleri düzeyinde araştırılmıştır. Bu çalışmada model olarak insan trombositleri kullanılmıştır. İnsan trombositlerinde, 5-HT₂ reseptörlerinin sinyal transdükleme sistemlerinde inositol içeren fosfolipidlerin fosfodiesterik yıkılımını kullandığı bilinmektedir. Buradan açığa çıkan ürünler olan diasilgliserol ve inositol fosfatlar, protein kinaz C'yi aktive ederek ve Ca⁺⁺'u mobilize ederek, ikincil ulak görevi yaparlar. Trombositlerde, α₂ tipi adrenerjik reseptörler bulunur. Fakat bu reseptörler diğer dokulardaki α₂ reseptörlere farmakolojik profil, bağlanma özellikleri ve sekresyon / agregasyon çalışmaları açısından benzerlik göstermemektedirler. Trombosit α₂ reseptörlerinin adenilat siklaza bağlı oldukları bilinmekte, ancak bunun trombosit aktivasyonundaki transdükleme rolü hakkında kesin bilgi bulunmamaktadır.

Bu çalışmada, trombositten zenginleştirilmiş insan venöz kanı kullanılmıştır. İnsan trombositlerine serotonin uygulandığında hücre içi Ca⁺⁺ konsantrasyonunu hızla yükselmektedir. Epinefrinin böyle bir etkisi yoktur. Fakat, epinefrin serotonin ile birlikte uygulandığında, hücre içi Ca⁺⁺ serotoninin tek başına uygulanmasına göre daha fazla yükselmektedir. Bu amplifiye edici etki serotoninin artan konsantrasyonlarında doza bağımlı olarak ortaya çıkmaktadır. Ketanserin, serotonin ve epinefrin tarafından oluşturulan bu cevabı antagonize etmiştir. Ayrıca fosfolipaz C aktivasyonunu saptamak için P³² ile bağlanmış fosfatidik asit ölçümleri kullanılmıştır. Serotonin doza bağımlı olarak trombositlerde fosfatidik asit oluşumunu artırırken, epinefrinin hemen hiç etkisi yoktur. Serotonin ve epinefrin birlikte uygulandığında ise fosfatidik asit oluşumunu amplifiye edici etki her konsantrasyonda saptanmıştır. Ketanserin, serotonin ve epinefrinin birlikte uygulanmasıyla oluşan bu cevabı ortadan kaldırmıştır.

Bu sonuçlardan, hücre içi Ca⁺⁺ ölçümleri ve fosfolipaz C aktivasyonu saptanması ile ortaya konan sinerjistik etkileşmenin, sinyal transdükleme düzeyinde olduğu yargısına varılmaktadır. Bu etki, sadece bir reseptörün aktivasyonu, diğer bir reseptör için ikincil ulak oluşumunu amplifiye ettiğinde oluşabilir. Reseptör fosforilasyonunun heterolog düzenlenmesi ve G proteinleri hakkında deneysel çalışmalar, sinerjistik etki mekanizmalarının moleküler seviyede daha iyi anlaşılabilmesini sağlayacaktır.



TEDAVİDE YENİ YAKLAŞIMLAR

GELECEĞİN YENİ BİR GRUP İLACI : ENDOTELİN KONVERTİNG ENZİM İNİHİTÖRLERİ

Prof. Dr. Z. Sevim ERCAN
Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı

Endotelin peptidlerin deneysel ve klinik patolojideki katkıları son birkaç yıldan beri geniş araştırmalara konu olmuştur. Bilindiği üzere endotelin I (ET-1) bilinen en güçlü ve uzun etkili 21 amino asitli bir polipeptiddir. ET-1'in öncül maddesi big ET-1 diye adlandırılan 38 veya 39 amino asitten oluşan bir peptiddir. Bu peptid "C" terminalinden triptofan (21), valin (2) amino asitleri arasından koparak aktif ET-1'e dönüşür. Bu kopmayı sağlayan enzim bir metalloproteinaz olup "endotelin konverting enzim" (EKE) diye adlandırılmıştır. Bu enzimin inhibisyonu ile aktif peptidin oluşumu engellenir ve bu ise, ET-1'in aracı olduğu pek çok patolojik durumu önleyebilmektedir. Bu enzimi inhibe eden ilk örnek madde fosforamidondur.

Fosforamidon endotel hücre kültürlerinde big ET-1'in ET-1'e dönüşümünü engellemektedir (1). Ayrıca fosforamidon'un domuzlarda big ET-1 ile oluşan uzun süreli pressör cevabı inhibe ettiği gösterilmiş ayrıca bil ET-1'in ET-1 haline dönüşümünü inhibe big ET-1'in uzun süreli serebral vazospazm yapıcı etkisi fosforamidon'la engellenmektedir (3). Big ET-1'in ET-1'e dönüşümü sıçan mezenter arter yatağında da gösterilmiş ve fosforamidon'un bu dönüşümü engellediği bildirilmiştir (4). Fosforamidon köpeklerde oluşturulan subaraknoid hemorojiye bağlı yaygın serebral vazospazmı önlemektedir (5). Nitekim bu deney modelinde subaraknoid hemorojiden sonra serebrospinal mayide artmış olan immünreaktif ET-1 düzeyi fosforamidon'dan sonra anlamlı bir şekilde düşmektedir.

Bu konuda daha pek çok makale yayımlanmaktadır. Tüm bu araştırmaların sonucu EKE'in bir metalloproteinaz olduğunu göstermektedir. Bu önemli peptidin klinik patolojideki katkıları göz önüne alındığında bu enzimi daha spesifik olarak inhibe eden yeni bazı maddelerin geleceğin önemli bir grup ilaç serisini oluşturması muhtemeldir; tıpkı 1973 yıllarında angiotensin konverting enzim inhibitörlerinin günümüzde önemli bir grup ilaç serisini oluşturdukları gibi.

Kaynaklar :

1. Sawamura et al., *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 174: 779 (1991).
2. Mc Mahon et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)*, 88: 703 (1991).
3. Shinyama et al., *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 178: 24 (1991).
4. Hisaki et al., *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 177: 1127 (1991).
5. Matsumura et al., *Life Sci.*, 49: 841 (1991).



18-22 August 1992

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

1-5 September 1992

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

15-18 September 1992

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

24-29 Ekim 1992

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



YURT İÇİ BİLİMSEL ETKİNLİKLERE KATILMA DESTEĞİ PROGRAMI 1992

Fen Bilimleri, Mühendislik ve Sağlık Bilimleri alanlarında yurt içinde düzenlenen ulusal ve uluslararası etkinliklere genç bilim adamlarının katılmasını sağlamak amacıyla destek verilecektir.

1. Verilecek destek etkinliğin düzenleneceği il dışından gelecek olan, 32 yaşını geçmemiş T.C. ve K.K.T.C. vatandaşı genç katılımcıları desteklemek amacıyla kullanılacaktır.
2. Başvurular düzenleme komitesi tarafından yapılmalı, komite üyelerinin adları, etkinliğin programı ve düzenleyen kuruluşun katılımcılara sağlayacağı olanaklar belirtilmelidir.
3. Verilecek destek miktarı her başvuru için ayrı ayrı belirlenecek ve düzenleme komitesi başkanı veya bir üyesine avans şeklinde verilecektir.
4. Etkinlik sonunda düzenleme komitesi bu destekten yararlandıkları katılımcıların isimlerini, kuruluşlarını, destek türünü belirten bir raporu BAYG'a sunmak ve alınan avansı harcama belgeleri (bilet, fatura vs.) ile kapatmak konusunda kuruma karşı sorumlu olacaktır.
5. Etkinlikle ilgili her türlü duyuru ve yayınlarda TÜBİTAK desteğinin belirtilmesi gerekmektedir.

Bu programdan yararlanmak isteyenlerin başvuru dilekçelerini, yukarıdaki bilgileri içeren belgelerle birlikte;

I. dönem için 29 Mayıs 1992 II. dönem için 30 Eylül 1992 tarihinde Kurumumuzda bulunacak şekilde göndermeleri gerekmektedir.

TÜBİTAK - BAYG
Atatürk Bulvarı No: 221 06100 Kavaklıdere - ANKARA
Tel : 468 53 00 / 1007 Faks : 427 23 82



DUYURU

- ★ Yan sayfada basılan duyurudan anlaşılacağı üzere, TÜBİTAK tarafından, 32 yaşını geçmemiş genç katılımcılara "Yurt içi bilimsel etkinliklere katılma desteği" sağlanacaktır. Bu destek, doğrudan doğruya düzenleme komitelerine verilecek ve komite, durumları uygun katılımcılara destek sağlayacaktır. 4-8 Kasım 1992 tarihlerinde Nevşehir Dedeman Otelin'de yapılacak olan XI. Ulusal Farmakoloji kongresine katılacak 32 yaşını geçmemiş genç katılımcılardan bu destekten yararlanmak isteyenlerin, en geç 15 Ağustos 1992 tarihine kadar kısa özgeçmişleri ve varsa tebliğ özetlerini bir adet fotokopisiyle birlikte kongre düzenleme komitesi sekreterliğine (Prof. Dr. Melih Altan, Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı, Tandoğan, ANKARA) başvurmaları önemle rica olunur.
- ★ 4-8 Kasım 1992 tarihinde Nevşehir Dedeman Otelinde yapılacak olan XI. Ulusal Farmakoloji Kongresi için, tebliğ özeti, gönderme süresi, kongre kitapçıklarının üyelerimizin eline geç ulaşması nedeniyle 15 Ağustos 1992 tarihe kadar uzatılmıştır. Tebliğ gönderecek üyelerimizin tebliğ özetlerini bu tarihe kadar göndermeleri rica olunur.

TÜRK FARMAKOLOJİ DERNEĞİ BÜLTENİ

Türk Farmakoloji Derneği Yayını

Sahibi

Prof. Dr. Kazım TÜRKER

Sorumlu Yayın Müdürü

Doç. Dr. Mehmet MELLİ

Yayın Kurulu

Prof. Dr. Meral TUNCER

Prof. Dr. Sevim Ercan

Prof. Dr. Melih ALTAN

Doç. Dr. Mehmet MELLİ

Doç. Dr. Nurettin ABACIOĞLU

Dr. Eyüp Sabri AKARSU

Teknik Kurul

Dr. Mehmet UĞUR

Uzm. Ecz. Tanju ÖZÇELİKAY

Dr. Ersin YARIŞ

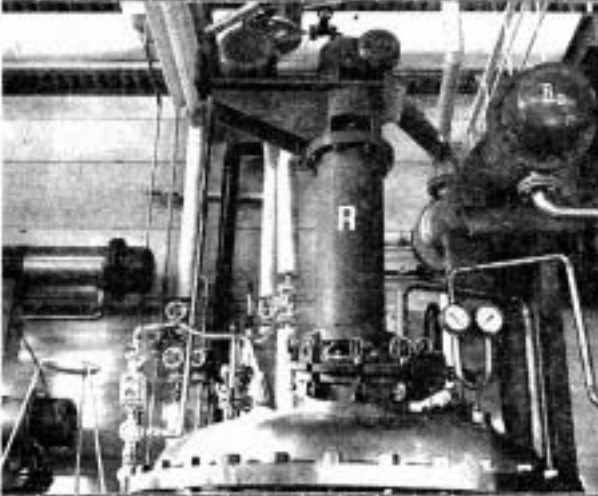
Dr. Sami EREN

Uzm. Ecz. Bahar TUNÇTAN

Bültende yayımlanan yazıların sorumluluğu, yazarlarına aittir.

Bülten, ücretsiz olarak, Türk Farmakoloji Derneği üyelerine gönderilir.

FAKO



İLAÇ VE
İLAÇ HAMMADDELERİ
ÜRETİMİNDE
ÖNDER KURULUŞ



Fako

FAKO İLAÇLARI A.Ş.

