



TÜRK FARMAKOLOJİ DERNEĞİ BÜLTENİ

SAYI:85 TEMMUZ - EYLÜL 2005
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
Doç. Dr. Ümit YAŞAR
Doç. Dr. Pelin KELİCEN
Dr. Süreyya BARUN

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 yayınlanan 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,

Farmakoloji Eğitim Sempozyumları Programı'nın XII. si olan "Nitrik Oksidin Farmakolojisi" başlıklı sempozyum 27 Mayıs 2005 tarihinde Mersin'de yapıldı. Bu sempozyuma, o tarihlerde yurtdışına gitme hazırlıklarım yoğun olduğu için, maalesef, katılamadım. Gerek sempozyum sonrası aldığım son derece olumlu geribildirimler ve gerekse bültenin bu sayısında okuyacağımız sevgili Remzi'nin değerlendirme yazısından sempozyumun çok başarılı geçtiği anlaşılmaktadır. Sevgili Bahar'a, Sevgili Kansu'ya ve adlarını bu sütunlarda sayamadığım katkısı geçen tüm arkadaşlarıma, kendim ve sizlerin adına, çok teşekkür ederim.

Bir önceki paragrafta belirttiğim üzere 6 Haziran-15 Temmuz 2005 tarihlerinde Milano'da daha önce çalıştığım Prof. Dr. GianCarlo Folco'nun laboratuvarında kısa süreli çalışmalarda bulundum. Sözkonusu merkezde 1989 yılında yaklaşık 1 yıl, 1995 ve 1999 yıllarında yine kısa sürelerle kalmıştım. Bu konudaki düşüncelerimi çok kısa olarak sizlerle paylaşmak istiyorum. Yurtdışında bir araştırma merkeziyle uzun soluklu işbirliğini sürdürmenin gerek bireysel olarak ve gerekse kurumsal olarak çok faydalı olduğunu düşünüyorum. Bu tür kısa kalışlar, bir çalışmayı bitirmeye yeterli olmasa da, yeni teknikleri görüp dönüşte uygulama açısından çok faydalı olmaktadır. Ayrıca, hepimizin yaşadığı gibi, akademik kariyerimizin ilerleyen yıllarında oldukça fazla iş yüküyle karşı karşıya kalmaktayız. Bu durum, bir sanatçının sanat eserini yaratmasıyla karşılaştırılabilecek yeni bir bilimsel projenin şekillendirilebilmesinde ciddi engeller oluşturmaktadır. Yurtdışında her türlü idari ve eğitimsel görevden uzakta ve ortak çalışan akademisyenlerle tartışarak yeni projeler üretmek mümkün olabilmektedir. Ayrıca yurtdışındaki merkezle ortak projeleri yaşama geçirmek, bu tür işbirliğinden beklenen bir amaçtır. Bu nedenle Milano'ya TÜBİTAK ile CNR (Consiglio Nazionale delle Ricerche) tarafından desteklenen ortak bir araştırma projesiyle gitmeyi planlamıştım. TÜBİTAK tarafından bu proje önerisi deteklenmesine rağmen, CNR'daki olumsuz gelişmeler nedeniyle yaşama geçirmek mümkün olmadı. Bu tür gidişlerde ve özellikle gidilen ülke İtalya olduğunda, mutfağını ve şaraplarını deneme şansı olabilmekte. Bu konuyu, müsaadenizle, yazının "kapsamı" dışında tutmak istiyorum. Kısa süreli gidişlerde yaşanan sıkıntılardan birisi, maddi destek bulmaktır. Dernek sizlerden talep geldiğinde bu amaca yönelik kısıtlı destekler sağlayabilecektir. Bu vesileyle dernek üyeleri için 2005 yılında temin edilen çeşitli desteklerin bir kısmının, talep olmadığı için, kullanılmadığını belirtmek isterim.

Bültenin iç sayfalarında klinik farmakoloji çalışma grubumuzun elektronik bülteninde yayınlanan bazı yazıları bulacaksınız. Bu vesileyle elektronik bültenin yaşama geçmesinde büyük emek harcayan sevgili Zafer'e ve yazılarıyla katkıda bulunan tüm arkadaşlarımıza çok teşekkür ederim.

Yönetim kurulumuz ve özellikle sevgili Sedef ile Kongre düzenleme kurulundaki arkadaşlarımız mesaisini şu dönemlerde 28 Eylül-1 Ekim 2005 tarihleri arasında İzmir'de Dokuz Eylül Üniversitesi Rektörlük binasında (DESEM) yapılacak olan XVIII. Ulusal Farmakoloji kongresine ayırmıştır. Kongreyle ilgili gelişmeler, bundan önce de olduğu üzere, e-posta ile sizlere ulaştırılacaktır.

Kongremizde görüşmek üzere saygılarımı ve sevgilerimi sunarım.

Prof. Dr. Mehmet Melli

Duyurular

**Türk Farmakoloji Derneği, 18. Ulusal Farmakoloji Kongresi
28 Eylül-1 Ekim 2005, İZMİR**

Bildiriler için duyuru: Kongre için bildiri kabul işlemleri sonlanmıştır.
Kayıtlı bildirilerinizin durumunu www.tfd2005.kongresi.info adresinden takip
ebilirsiniz.

1. Klinik Toksikoloji Sempozyumu,

28 Eylül 2005, İZMİR

2. Klinik Farmakoloji Sempozyumu,

28 Eylül 2005, İZMİR

**Türk Farmakoloji Derneği, Klinik Farmakoloji Çalışma Grubu
Rasyonel Farmakoterapi Kursu**

24-27 Eylül 2005, İZMİR

info@tfd.org.tr

<http://www.tfd.org.tr>



Türk Farmakoloji Derneği Farmakoloji Eğitim Sempozyumları Programı "Nitrik Oksidin Farmakolojisi Sempozyumu" Ardından

Doç. Dr. Remzi Erdem

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
Farmakoloji Anabilim Dalı

Türk Farmakoloji Derneği tarafından Farmakoloji Eğitim Sempozyumları Programı kapsamında düzenlenen "Nitrik Oksidin Farmakolojisi" başlıklı sempozyum 27 Mayıs 2005 tarihinde Mersin'de yapıldı. Sempozyumun ev sahipliğini Mersin Üniversitesi Tıp ve Eczacılık Fakültelerinin Farmakoloji Anabilim Dalları yaptı. Bildiğiniz gibi, artık gelenekselleşen bu sempozyumların konusunu, ev sahipliğini yapan anabilim dal(lar)ının ilgilendiği araştırma konuları oluşturuyor. Bilimsel programın tamamlandığı ilk günün akşamında, yani tam leyleği havada, levreği tavada görmeye başladığımız sırada, "Bir Toplantının Ardından" yazısını bültende yayımlanmak üzere yazma görevi Prof. Dr. Öner Süzer tarafından bu kez bana tevdi edildi. Yazının içeriği konusunda epeyce düşündüm. Sonunda, öncelikle bizimle birlikte toplantıya katılma şansını bulamayanları toplantının içeriğinden haberdar etmek için bilimsel programdan, ardından da yine aynı kişileri kışkırtmak için sosyal programdan aklımda kalanları yazmaya karar verdim.

Bu başarılı sempozyuma katkıda bulunanlar arasında, yıllardır pek çok TFD etkinliğinde organizasyon

görevini başarıyla üstlenmiş olmanın sağladığı deneyimle Doç. Dr. Bahar Tunçtan, bilimsel başarısını sempozyum organizasyonuna da yansıtabilme becerisiyle Doç. Dr. Kansu Büyükaşar, sağladıkları destekle Mersin Üniversitesi Tıp ve Eczacılık Fakültelerinin yöneticileri ve görevlileri, nitrik oksidin farmakolojisi hakkında aydınlatıcı sunumlarıyla yetkin konuşmacılar, analitik yaklaşımlarıyla toplantılara renk ve işlev katan değerli katılımcılar, bilim üretimi çitasını hep yüksek tutmasıyla Türk Farmakoloji geleneği ve çiçekleriyle toplantıların yapıldığı binanın girişini -adı üzerinde- bir gelinduvağı gibi süsleyen begonvil ilk aklıma gelenler...

Sempozyumun katılımcı profili iki nedenle ilgi çekiciydi. İlki, katılımcıların, ülkemizin 14 farklı kentindeki 19 Tıp ve 6 Eczacılık Fakültesinden gelmesiydi. Adeta bir ulusal kongrenin katılımcı profilini andıran bu durum, Türk biliminin lokomotiflerinden olan Farmakoloji'nin ülkemizde ulaştığı yaygınlığı ve bu sempozyuma gösterilen ilgiyi işaret etmesi açısından ilginçti. İkincisi ise, her akademik düzeyden katılımın olduğu sempozyumda 78 katılımcının %50' sini araştırma görevlilerinin oluşturmasıydı. Bu da Farmakoloji biliminin ülkemizdeki geleceği için umut vericiydi. Tabii ki sempozyum konusunun herdem yeşil (evergreen) nitrik oksit (NO) olmasının bu saptamadaki rolünü unutmamak gerekir.

Türk Farmakoloji Derneği Farmakoloji Eğitim Sempozyumları Programı "Nitrik Oksidin Farmakolojisi Sempozyumu" Ardından

Sabah oturumu, "Nitrik Oksidin Farmakolojisi" başlıklı panelde, Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesinden Doç. Dr. Kansu Büyükaşar'ın NO' nun fizyolojik ve fizyopatolojik olaylardaki rolüne değindiği açılış konuşması ile başladı. Dr. Büyükaşar, neredeyse sempozyumun tüm konuşmalarını kapsayan ve bu nedenle kendisinden sonraki panelistlerden de atıf alan zengin içerikli konuşmasını, NO' nun tarihçesiyle, mitolojik ve ironik analogilerle ve kişisel araştırmalarından elde ettiği bilimsel verilerle süsleyerek dinleyenlere zevkli bir NO yolculuğu yaptırdı. Bu konuşma, gün boyunca değişik panelistler tarafından da anılacak olan 1998 Nobel Tıp ve Fizyoloji Ödülünün ilk vurgulandığı konuşmaydı... Tartışmalar panelin sonunda yapıldı ancak ilgili olanları yeri geldikçe belirtmek istiyorum. Dr. Büyükaşar'a fare gastrik fundusunda ultraviyole ışık ile oluşturulan fotogevşemeleri inceledikleri çalışması hakkında yöneltilen soru; bunun fizyolojik öneminin ne olabileceği idi. O da bu kaygıya katılmakla birlikte, mekanizmayı aydınlatmaya yönelik verilerin her zaman önemli olduğunu vurguladı.

Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesinden Prof. Dr. Sibel Göksel NO' nun kardiyovasküler sistemdeki fizyolojik önemi, çeşitli kardiyovasküler olaylardaki patofizyolojik rolü ve kardiyovasküler hastalıklara terapötik yaklaşımdaki yeri hakkında aydınlatıcı bir sunum yaptı. Dr. Göksel' in kişisel araştırma bulgularını da paylaştığı bu sunum, panelin sonunda "L-Arjinin paradoksu" hakkındaki yararlı tartışmayı indüklemesi itibarıyla de bilimsel amacına ulaştı. Yine panel sonunda yöneltilen bir soru, (deneysel modellerde net ve ani oklüzyon-reperfüzyon süreçleri oluşturulabilirken, klinikte genellikle progresif bir sürecin sözkonusu olduğu ön-kabullenimiyle) deneysel iskemi-reperfüzyon

modellerinin klinikteki durumu ne derece yansıttığı tartışmasını başlatması açısından akılda kalıcıydı. Klinikte de ani iskemiyle gelişen süreçlerin olduğu ve deneysel yöntemlerin mekanistik açıklamalar sağladığı bu tartışmadan aklımda kalanlar.

Marmara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesinden Prof. Dr. Feyza Arıcıoğlu'nun "NO ve santral sinir sistemi" başlıklı konuşması, aydınlatıcı bilimsel içeriğinin yanında, slaytların görsel zenginliğiyle de dikkat çekiciydi. Dr. Arıcıoğlu, çok ilgi uyandıran konuşması nedeniyle panelden sonra kendisine yöneltilen sorular içinde sanırım bir tanesine yanıt verirken oldukça zorlandı; o da santral sinir sistemindeki ödüllendirme yollarından bahsederken kullandığı slaytta neden G.W. Bush değil de ABD eski başkanı Clinton' ın resminin olduğuna ilişkin soruydu... Dr. Arıcıoğlu'nun yanıtlarından, agmatinin yarı ömrünün en az 2 saat olduğunu, çeşitli NOS inhibitörlerinin spesifitesini öğrenmemizi sağlayan sorulardan başka, paramedikal bağlamda sorulan bir soru ile postmodernizm konusu da kısaca irdelendi. Hayır, Dr. Arıcıoğlu, slaytlarda kullandığı resimleri postmodern bir kaygı ile seçmemiştir...

Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesinden Doç. Dr. Bülent Gümüşel "NO ve solunum sistemi" başlıklı konuşmasında kendi araştırmalarından elde ettiği bulguları da bizlerle paylaşarak doyurucu bir sunum yaptı.

Sabah oturumunun son panelisti Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesinden Doç. Dr. Alper İskit idi.



Türk Farmakoloji Derneği Farmakoloji Eğitim Sempozyumları Programı "Nitrik Oksidin Farmakolojisi Sempozyumu" Ardından

Dr. İskit de kişisel araştırma bulgularını bizlerle paylaştığı sunumunda NO' nun özellikle sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS)' ndaki rolü konusunda katılımcıları aydınlattı. Dr. Büyükaşar' ın NO' ya atfettiği mitolojik Janus karakteri, Dr. İskit' in bulgularında da kendini gösterdi. SIRS için çeşitli deneysel hayvan modellerini de anlattığı konuşmasında, septik şokun erken hiperdinamik evresinde nitrik oksit sentaz (NOS)' ın, geç hipodinamik evresinde ise endotelin reseptörlerinin blokajının olumlu etkisini vurgulayan Dr. İskit' e panel sonunda endotelin B reseptörlerinin NO salıverilmesinde rol oynadığından hareketle yöneltilen soru, bosentan gibi seçici olmayan bir endotelin reseptör antagonistinin bu amaçla kullanılmaya uygun olup olmadığıydı. Dr. İskit, bu kaygıya katılmakla birlikte, mortalite açısından yüz güldürücü bulguların spesifik endotelin A reseptör antagonistleriyle değil de ilginç olarak seçici olmayan antagonistlerle sağlandığını ve bunun da klinik bulgularla uyumlu olduğunu belirtti.

Sabahki panelden sonra, üniversitenin Yenişehir kampusunun bahçesinde, ağaçlar altında hep birlikte zevkli bir öğle yemeği yendi. Katılımcıların kimi sabahki oturumlarla ilgili tartışmaya yemek sırasında da devam ederken, kimileri dostlarla sohbetin, yemeğin ve güzel Mersin güneşinin tadını çıkardı...

NO ve NOS ölçüm yöntemlerinin tartışıldığı öğleden sonraki oturumda Dr. Tunçtan, yöntemlerin genel bir değerlendirmesini yaptığı giriş konuşmasının ardından, sözü uzunca bir süreliğine Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesinden Prof. Dr. Hakan Gürdal' a bıraktı. Dr. Gürdal, NOS' ın yerleşiminin, mRNA ve protein miktarlarının ve enzim aktivitesinin belirlenmesine olanak veren, -sırasıyla- immünohistokimyasal, RT-PCR, Western blot ve radyoaktif işaretli L-arjininin L-sitruiline dönüşümünün ölçülmesi yöntemlerini kendi araştırma bulgularından örnekler de vererek anlattı. Dr. Gürdal, bağ dokusunda eNOS varlığından şüphelenmesine yol açan gözlemlerinden bahsetti. Ardından, son üç konuşmacı NO miktarlarının ölçülmesinde kullanılan farklı yöntemleri anlattı; kemilüminesans yöntemini Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesinden Prof. Dr. Tuncay Demiryürek' ten, amperometrik yöntemi Dr. Büyükaşar' dan ve son olarak da Griess yöntemini Dr. Tunçtan' dan dinledik. Öğleden sonraki panelin ardından yine çok yararlı tartışmalar oldu. Dr. Demiryürek' e fibromyaljili hastalarda eNOS Glu298Asp polimorfizmini araştırdıkları çalışmadan

sunduğu bulgular bağlamında yöneltilen soru, bu çalışma özelinde eNOS polimorfizmini araştırmanın rasyonel olup olmadığı idi. Bu soruya yanıt olarak Dr. Demiryürek, fibromyaljililerin, eNOS ekspresyonunu artırdığı bilinen egzersize iyi yanıt verdiğini belirtti. Dr. Gürdal' ın bağ dokusundaki gözlemleriyle de birleştirilince bu yanıt yeni araştırmalar için cesaret vericiydi. NO ölçüm yöntemlerinin zahmetli ve "muğlak" olduğu iddiasıyla, aynı amaca yönelik olarak çok daha kolay uygulanabilir bir yöntem olan cGMP ölçümünün kullanılabilirliği önerisi katılımcılardan pek destek bulmadı. NOS aktivitesinin ölçümünde, L-sitruin' den L-arjinin' e dönüşümün oluşturacağı karıştırıcı interferansın ekarte edilmesi gerektiği konusunda fikir birliğine varıldı. Yine, NO' ya atfedilemeyen bazı bulguların, bu çok reaktif molekülün reaksiyona girmesi muhtemel moleküllere de bağlı olabileceği gerçeği hatırlandı. Türk Farmakoloji jargonuna, "kıyırtık" tan sonra NO' nun "kaypak" bir molekül olduğu da eklendi. Dr. Tunçtan' ın Griess yöntemini çok sevdiği, radyoaktif işaretleme yönteminin ise sanıldığı gibi pahalı bir yöntem olmadığı da ortaya çıktı.

Akşam, leyleği havada, levreği tavada gördüğümüz Mersin dönemi başladı. Bu dönemde, gidilecek her yere otobüsümüzle taşındık. Bazen, neredeyse sadece otobüsün ön kapısından binip, arka kapısından inerek bile olsa ulaşım için otobüsü kullandık... Sahildeki lokantanın bahçesi hemen tümüyle bize ayrılmıştı. Olası metanol zehirlenmesini ekarte edecek siparişlerin verilmesiyle gece başladı. İlerleyen saatlerde içkinin şişede, farmakoloğun da oturumlarda durduğu gibi durmadığı bir kez daha kanıtlandı. Çukurova ekibinin oyun performansı, Bilgen' in ve Zafer' in seslerinin güzelliği herkesi büyüledi. Büyünün etkisiyle olsa gerek, geri kalanlarımız da hem oynadı, hem söyledi... Bir ara Kansu' yu bir bebekle dans ederken gördüğümü hatırlıyorum (Burada "bebek", sözlükteki anlamıyla kullanılmıştır!)... Roman' tik fasıl heyetimiz elinden geldiğince bizlere eşlik etmeye çalıştı. Ancak zaman zaman istek şarkıların sözlerinde zorlandılar. Hele de isteği yapan Müge sözleri bilmeyince... Ama kendisi, sözlerini zaten bildiği şarkıyı istemenin anlamsız olduğunu savundu... Bu arada, itiraf etmenin zamanı geldi artık; sevgili Öner abi benden bu yazıyı yazmamı istediği sırada verdiğim "hı.. hı.." yanıtı, her ne kadar kendisi ve sevgili Bahar tarafından "evet dedi" şeklinde yorumlandıysa da aslında az önce yuttuğum kılçığı çıkarmaya yönelik canhıraş bir orofarenks refleksinin

Türk Farmakoloji Derneği Farmakoloji Eğitim Sempozyumları Programı "Nitrik Oksidin Farmakolojisi Sempozyumu" Ardından

sonucuydu. Kılçık çıkıp, ilk nefesi aldığımdaya ise Öner abi ve Bahar çoktan uzaklaşmıştı, sadece "hemen de kabul etti, uyanmadan uzaklaşalım" dediklerini duyar gibi oldum... Gece boyunca gözlerim, bizler zaten Mersin'deyken tersine giden sevgili Nuri Kalyoncu ve Coşkun Usta'yı aradı durdu (bereket ertesi gün onlar da bize katıldılar). Uzun ve eğlenceli yemeğin ardından, ev sahiplerimiz gecenin henüz bitmediğini ilan etti. Hep birlikte gidilen barda eşim ve ben birbirimize bakıp aynı anda "yahu, bir ikizin olduğunu neden daha önce söylemedin!" deyince, biz ölümlüler için gecenin bittiğini farkederek yine sevgili Bahar'ın yaptığı bir taksi organizasyonu ile oradan ayrıldık. Kalanlar için gecenin orada da bitmediği, daha uzun süre devam ettiği duyularına ise pek inanasım gelmiyor!

Ertesi sabah, denize karşı yapılan güzel bir kahvaltının ardından Kızkalesine doğru yola çıkıldı. "The Organizatör" Bahar'ın isteyenlere şapka bulması, güneş kremi ve su tedariki molasının ardından Kızkalesi gezildi. Her ne kadar, "Doçentlik sınavından yeni çıktık da abi" mazeretini ileri sürsek de Coşkun'un ve benim güldüğümüz şeylere —ki hemen herşeye— nedense kimsenin eşlik etmemesi, hatta sevgili Coşkun'a "Coşuk" denmesi bizi biraz yaraladı. Kızkalesi'nde sevgili Hakan abi'nin (Orer) arkeoloji 3. sınıf öğrencisi olan rehberimize kalenin özelliklerini anlatması ve yine dijital kamerasıyla her anı saptama çabası takdire değerdi.

Ardından, sanırım sink-hole türü jeolojik oluşumlar olan Cennet-Cehennem mağaralarına gidildi. Cehennem, yukardan bakılarak görülebildiği için onu rahatlıkla yaptık ancak Cennet için biraz çaba gerekiyordu! Acaba, Cennet mağarasına bu isim, güzelliğinden ötürü mü, yoksa görebilmek için epeyce çaba harcanması gerektiğinden mi verilmişti? Bunu yanıtlamam zor, çünkü ben tam inmek için merdivenlere yöneldiğimde küçük bir kız çocuğu "amca, tam 8550 basamak var, insan mahfoluyor" deyince, derhal bir U-dönüş yaptım ve ayrıncıda konuşularak, aşağı gülerek inen ve morararak çıkan farmakologları seyretmeye başladım. Ancak, burada şunu da vurgulamakta yarar var; güzellikler çaba harcanmadan görülemiyor... Benimse, bereket, yalnızca bu tür bir fiziksel çabaya girmem, dizlerimdeki sorun yüzünden bir süreliğine mümkün değil...

Yeniden dünyaya, ya da dünyadaki cennete dönüşümüz Narlıkuyu'daki yemekte oldu. Mavinin kaç tonunun görülebildiği konusunda yapılan iddiaların ardından Akdeniz'in içinde! nefis bir yemek yedik.

Karizmatik gitarımızın şarkıları eşliğinde yenen yemeğin gözdesi, enfes olduğu konusunda herkesin fikir birliğine varlığı kalamardı. Gitarımızın üç şarkısından özellikle bahsetmek istiyorum. İlki, oğlunun ağızından kendisine hitaben yazdığı "onsekizden gün aldım/ diplomamı dün aldım/ sevgiliye gül aldım" nakaratlı ve "bana artık güvensene baba" mesajlı şarkıydı... İkincisi, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü müdürü olması nedeniyle Hakan abi'ye ithaf edilen "Müdür" şarkısıydı... Üçüncüsü de hep bir ağızdan söylenerek, yemeği noktlayan geleneksel! "Akdeniz akşamları"ydı...

Bazı arkadaşlarımızın erken ayrılmalarından ötürü sayımızın oldukça azaldığı Mersin'deki son akşam, doğal olarak, tantuni ve künefe festivali şeklinde geçti. Ve gece 11'de, başarılı bir sempozyumu, inanılmaz bir konukseverliği ve enfes bir Akdeniz gecesini arkada bırakarak Ankara'ya doğru yola çıkıldı.

ODTÜ öğretim üyesi Prof. Dr. Uğur Ersoy "Bir zamanlar Mersin'de" isimli kitabında çocukluğunun Mersin'ini şöyle anlatıyor:

"...1940'lı yıllarda Mersin otuz-otuzbeşbin nüfuslu, küçük, kozmopolit bir liman kentiydi. Levantenler, Hıristiyanlar ve Musevilerle dışa açık renkli bir toplum vardı Mersin'de. Kentin iki tenis kortunda şortlu kızlarla erkekler birlikte tenis oynar, plajda birlikte eğlenirlerdi.... Mersin, kırk yıl önce bahçeler içinde, zevkli bir mimariye sahip ev ve konaklardan oluşan şirin bir şehirdi. Denizi masmaviydi ve tertemizdi. Şehir mis gibi portakal çiçeği kokar ve bülbüller öterdi bahçelerde. Müslüman, Hıristiyan, Musevi, Alevi, Sünni ayrımı yoktu, herkes birbirine saygılıydı. Temiz giyimli insanların dolaştığı caddelerde, lokantalarda, pastanelerde görgü ve uygarlık vardı..."

Her ne kadar, portakal çiçeği kokularını ve bülbülleri bu kez pek duyamasak da benim için Mersin, konukseverlikleri ve üst düzeydeki bilimsel üretimleri ile Farmakoloji Anabilim dallarındaki sevgili arkadaşlarımızın varlığından ötürü hala çok güzel...

Yeniden buluşmak dileğiyle...

Yeni İlaç Geliştirilmesi*

Doç Dr Ayşe Gelal

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Farmakoloji Anabilim Dalı

Yeni ilaç geliştirilmesi, uzun, zahmetli ve oldukça yüksek harcamaları gerektiren bir süreçtir. Son zamanlarda yapılan bir hesaplama göre, yeni ilaç geliştirilmesi yaklaşık 12-15 yılı ve 500-800 milyon USD harcamayı gerektirmektedir. Sürecin bu kadar uzun olması, yeni ilaç geliştirilmesinin zorluğu hakkında ipucu vermektedir.

İlaçların geliştirilmesi süreci üç bölümde incelenmektedir:

1. Etkin maddenin bulunması
2. Preklinik geliştirme
3. Klinik geliştirme

1. ETKİN MADDENİN BULUNMASI

A. Hedef seçimi

İlaçların hedefleri (bazı istisnalar dışında), reseptörler, enzimler, transport proteinleri gibi fonksiyonel proteinlerdir.

Geçmişte, ilaç geliştirme programları genellikle in vivo yanıtın ölçülmesi temeline dayanıyordu. Ancak günümüzde hedef proteinleri belirlemeden ilaç geliştirme programına başlanması nadirdir. Bunun için de, biyolojik yanıt mekanizmasının çok iyi bilinmesi gerekmektedir.

B. Etkin maddenin bulunması

Biyokimyasal hedef belirlendikten sonraki basamak etkin bileşenin bulunmasıdır. Bunun için ilk yaklaşım; hedef proteinin klonlanması; daha sonra hedef proteinin fonksiyonel aktivitesini ölçecek testlerin geliştirilmesidir. Bu testlerin hızlı ve ekonomik olması bakımından otomatize olması gerekir. Yeni etkin bileşen; bilinen moleküllerin modifikasyonu ile, doğal kaynakların rastgele taranması ile, biyolojik mekanizmaların ve

kimyasal yapının anlaşılması ile, biyoteknoloji ve peptid/protein oluşturan genlerin klonlanması ile bulunur. Ancak, günümüz farmasötik endüstrisinde kombinatoriyal kimya teknolojisi kullanımı eğilimi artmaktadır. Bu teknoloji, reaksiyon ortamına konan çok sayıda farklı kimyasal maddenin karıştırılarak rastgele kombine olmaları sonucu, çok sayıda (binlerce) yeni kimyasal maddenin sentez edilmesidir. Kombinatoriyal kimya; yüksek girip çıktılı tarama yöntemleri (high throughput) ile birlikte kullanılmaktadır. Bu; maddelerin otomatize tarama sistemleri kullanılarak farmakolojik etki taramalarından geçirilmesidir.

C. Etkin maddenin optimizasyonu

Amaç, rastgele tarama ile bulunmuş olan etkin maddenin, hedef üzerindeki potensini arttırmaktır. Ayrıca, selektivite, metabolik stabilite gibi özelliklerini de en elverişli hale getirmektir. Bu faz sonunda, bir veya daha fazla sayıda araştırma ilacı daha ileri geliştirme basamakları için belirlenir.

2. PREKLİNİK GELİŞTİRME

Elde edilmiş olan etkin kimyasal maddelerin, klinik denemeler yapılmadan önce mutlaka klinik olmayan değerlendirme aşamalarından geçirilmeleri gerekmektedir. Klinik öncesi güvenlik değerlendirmeleri; hedef organlarda toksik etkilerin tanımlanması, doza bağımlılığı, maruz kalım süresi ile ilişkisi ve geri dönüşümlü olup olmadığının araştırılmasını içermektedir. Bu bilgiler, insanlara uygulanacak ilk dozu ve yan etkilerin takibinde kullanılacak parametreleri belirleme açısından önemlidir.

Preklinik çalışmalar dört başlık altında incelenmektedir:

1. Farmakolojik testler: Tarama testlerinde istenen etkiyi gösteren maddelerin in vivo farmakolojik deneylerle etkisi, yan etkileri, toksik etkileri incelenir.

2. Farmakokinetik incelemeler: Hayvanlarda yapılan emilim, dağılım, eliminasyon çalışmalarını içermektedir.

3. Toksikite deneyleri:

Akut toksisite deneyleri : Tek dozda verilen etkin

Yeni İlaç Geliştirilmesi

maddeye bağlı olarak ortaya çıkan toksisiteyi ve bundan en fazla etkilenen organları saptamayı amaçlar. Etkin madde, en az iki hayvan türüne (sıçan/fare ve köpek), iki farklı uygulama yolundan verilir.

Subakut ve kronik toksisite deneyleri: İlaç insanlarda kronik olarak kullanılacaksa yapılır. Tekrarlanan dozlarda uygulanan etkin maddenin dayanç gösterilen maksimum dozu ve toksisite halinde en fazla etkilenen organı belirlemeyi amaçlar. Hayvanlardan biri kemirici olmayacak şekilde 2 memeli türü seçilir (sıçan, köpek). İlaçların hayvanlara uygulanma süresi, klinik araştırmalar ile insanlara uygulanması öngörülen süre kadar veya daha uzun (subakut, 2-4 hafta; kronik 6-24 ay) olmak zorundadır.

Özel toksisite deneyleri: reproduktif toksisite, teratogenezis ve mutagenезisin araştırıldığı çalışmalardır.

4. Kimyasal ve farmasötik geliştirme: saflaştırma, stabilite ve uygun formülasyon geliştirme çalışmalarıdır.

Preklinik geliştirme çalışmaları, iyi laboratuvar uygulamaları ile belirlenmiş olan kurallara göre yapılır. Bu kurallar ile, deneyi yapan kişiye bağlı hatalar olabildiğince ortadan kaldırılır ve düzenleyici otoriteler tarafından verilerin kabulünü sağlar.

3. KLİNİK GELİŞTİRME

Preklinik değerlendirme döneminde uygun bulunan etkin maddeler daha sonra klinik çalışmalar ile, sağlıklı ve hasta gönüllüler üzerinde belirli protokollara göre incelenir. Klinik denemelerin amacı; araştırılan yeni ilacın:

- efikasitesini saptamak
- güvenliliğini saptamak
- aynı amaçla kullanılmakta olan ilaçlara göre üstünlüğü olup olmadığını kanıtlamaktır.

Araştırılan yeni ilacın (AYİ) klinik denemeleri dört dönemde (fazda) toplanmıştır :

Faz I denemeleri

Faz I denemelerinde AYİ, insan vücudu ile ilk kez karşılaşmaktadır. Bu faza ait çalışmalar genellikle terapötik amaçlı değildir ve sağlıklı gönüllüler ile yürütülmektedir. Ancak toksik olduğu bilinen ilaçlar

için (örn; sitotoksik ilaçlar) sağlıklı gönüllüler yerine, hastalar çalışmalara alınır. Faz I denemeleri, AYİ'nin güvenliliğini, farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerini; artan doz ile birlikte görülebilecek yan etkilerini ortaya çıkarabilecek şekilde düzenlenmektedir. Maksimum tolere edilebilen doz bu faz çalışmaları ile saptanır. Bu fazda denenen ilaçların ortalama %70'i bir sonraki faza geçebilmektedir.

Faz I çalışmalarına dahil edilecek toplam gönüllü sayısı ilaca göre değişmekle birlikte genellikle 20-100 arasındadır. Bu faz çalışmaları çok sıkı takip edilir, ortalama 2 yıl devam eder.

Faz II denemeleri

Faz I klinik çalışmaların sonucuna göre sağlıklı gönüllülerde saptanan dozla, hedef hastalığı olan kısıtlı sayıdaki hasta üzerinde yapılan araştırmalardır. AYİ'nin hastalardaki terapötik etkililiği ilk olarak faz II çalışmalar ile araştırılır. AYİ'nin özel terapötik endikasyonda etkililiğine, etkili doz aralığına ve güvenliliğine dair ön veriler elde edilir. Etkililik ve güvenlilik inceleme dönemi de denir. Yürütülen bu fazda ayrıca, ilacın kısa süreli kullanımı ile ortaya çıkan en sık yan etkiler ve riskler saptanır. Faz II'de kontrollü çalışmalar kısa tutulur; çünkü uzun süreli denemeler faz III'de yapılmaktadır. Faz II çalışmalarına katılan hastalar, homojen grup yaratabilmek ve yakından takip edebilmek için kısıtlı kriterlere göre seçilirler. Genellikle az sayıda hastanın (birkaç yüz) katılımı ile sürdürülen çalışmalardır.

Bu faz çalışmalarının en önemli amacı, faz III çalışmalarında kullanılacak dozu ve doz intervallerini saptamaktır. Bu fazın erken dönem çalışmalarında artan dozlar verilerek etkin doz aralığı, doz-cevap ilişkisi saptanır (Faz IIa) ve daha sonra yeterli deneyim kazanmak ve etkililiği/güvenliliği pekiştirmek için kontrollü denemeler (Faz IIb) yapılır. Faz II'de kullanılan doz genellikle faz I'de kullanılan en yüksek dozdan daha azdır.

Bu faz çalışmaların diğer amaçları ise, olası klinik uç noktalarını, tedavi rejimlerini (beraber kullanılabilecek başka ilaçları da içeren) ve hedef popülasyonu (hafif yada ciddi hasta) daha ileri faz II veya faz III çalışmalar için değerlendirmektir.

Genellikle 6 ay- 2 yıl arasında sürebilir. AYİ'nin ancak 1/3'ü faz I ve II çalışmalarını geçebilmektedir.

Yeni İlaç Geliştirilmesi

Faz III denemeleri

Faz III klinik çalışmalar, AYI'ın ruhsatlandırılmadan önce insanlara uygulanmasının son evresidir. Bu faz denemeler ile AYI'ın etkililiği ve güvenliliği daha geniş popülasyonda saptanır. Çok sayıda hasta (1-5 bin) bu çalışmalara katılır.

Faz II çalışmalar sonunda elde edilen, belirli bir endikasyon ve popülasyon için AYI'ın etkililik ve güvenlilik kanıtlarını onaylamak amacıyla düzenlenmiş faz çalışmalarıdır. Bu çalışmalar ile AYI'ın ruhsatlandırılması için gerekli bilgiler sağlanır. Faz III çalışmaları ayrıca, doz-cevap ilişkisini, ilacın geniş popülasyonda ve hastalığın farklı dönemlerinde kullanımını veya diğer ilaçlarla kombinasyonunu da araştırır. Uzun süreli kullanılacak ilaçlar için, faz III çalışmaları ile uzun süreli etkililik araştırılabileceği gibi, bu çalışmalara faz II'de de başlanabilir. Ancak, sürenin fazla uzatılması genellikle istenmez. Öngörülen sürede hedef hastalığı olan yeterli sayıda hasta bulunması çoğu zaman mümkün olmayabilir. Bundan dolayı faz III incelemeleri genellikle aynı protokole göre ve aynı zamanda bir çok merkezde birden yapılır (çok-merkezli inceleme). AYI'ın etkililiği plasebo/standart bir ilaçla karşılaştırmak için randomize, çift kör ve kontrollü klinik çalışmalar olarak düzenlenir. Faz III çalışmaları sonucunda elde edilen veriler, doktorlar için bilgilendirme kılavuzlarında yer alır. Çalışmalar birkaç yıl devam eder. Faz III çalışmalarına giren ilaçların %70-90'ı bu faz çalışmalarını başarı ile geçebilmektedir.

Faz III, faz IIIa ve faz IIIb olarak iki döneme ayrılır. Faz IIIa; III. dönemin başlangıcından yeni ilacın ruhsatlandırılıp pazarlanması için resmi kuruluşa (Türkiye'de TC Sağlık Bakanlığı) yapılan yeni ilaç başvurusuna kadar geçen süreyi kapsar. Bundan sonra da faz III çalışmaları devam eder ve bu süre yani ilaç pazarlanıncaya kadar faz III çalışmalarının yapıldığı süreç ise faz IIIb olarak adlandırılır.

Faz IV denemeleri (genişletilmiş güvenlilik çalışmaları)

Faz IV klinik çalışmalar, ilacın ruhsatlandırılmasından sonra başlar. Uygun endikasyonlarda kullanılması sırasında güvenlilik bakımından izlenmesine yönelik pazarlama sonrası gözetim çalışmalarıdır. Farmakoepidemioloji çalışmalarının bir türüdür. Ruhsatlandırma öncesi yapılan çalışmalar ile

saptanamayan ve nadir görülen yan etkilerin ortaya çıkarılması; bilinen reaksiyonların görülme sıklığının gözlenmesi; risk faktörlerinin veya riskin ortaya çıkışını kolaylaştıran faktörlerin saptanması; piyasada bulunan diğer ilaçlar ile karşılaştırılması, uzun süreli kullanımda etkililiği ve hastanın yaşam kalitesi üzerine etkisini ve tedavide kullanılan klasik ilaçlar ile maliyet-etkililik analizlerinin yapılabilmesi amacıyla gerçekleştirilmektedir.

TC Sağlık Bakanlığı'ndan izin alınması gereken araştırmalar:

a- Farmasötik müstahzar olarak henüz Bakanlık tarafından ruhsatlandırılmamış ilaçlarla yapılan tüm klinik araştırmaları,

b- Farmasötik müstahzar olarak Bakanlık tarafından ruhsatlandırılmış ilaçlarla yapılan tüm klinik araştırmaları (ruhsatlandırmadan sonra yapılan faz III denemeleri):

- yeni endikasyon çalışmaları
- daha önce çalışılmamış bir hasta grubu üzerinde yürütülecek uygulamaları
- öngörülen dozun üstünde, yüksek doz çalışmaları

Kaynaklar

1) Kayaalp O. Klinik farmakolojinin esasları ve temel düzenlemeler. Hacettepe-Taş Kitapçılık, Ankara, genişletilmiş 2. baskı, sayfa:20-33, 2002.

2) ICH Topic E 8 General consideration for clinical trials (CPMP/ICH/291/95). Consensus guideline, 17 July 1997.

3) <http://www.clinicaltrials.gov>

*Bu yazı Türk Farmakoloji Derneği Klinik Farmakoloji Çalışma Grubu Elektronik Bülteni'nden (sayı 1) alınmıştır.



Terapötik İlaç Düzeyi İzlemi*

Dr. Rezzan Gülhan-Aker

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji Anabilim Dalı

Terapötik ilaç düzeyi izlemi (TDI) kabaca vücut sıvılarında (genellikle tam kan, serum ve plazma, bazen tükürük, nadiren de beyin-omurilik sıvısı, göz yaşı vb.) bulunan ilaç düzeylerinin ölçülmesi olarak tanımlanabilir. Düşünce olarak, uygulanan doz ile plazma/kan konsantrasyonu arasında ve de bu konsantrasyonla farmakodinamik etki arasında bir ilişki olduğu varsayımına dayanır. 1960'lerde, analitik tekniklerdeki gelişmelerle ölçülebilir miktarların sınırlarının genişlemesi vücut sıvılarında düşük miktarlarda bulunan ilaç konsantrasyonlarının saptanmasına olanak sağlamıştır. Bu teknikler kullanılarak vücut sıvılarında ilaç düzeylerinin saptanabilmesi ile bireyler arasındaki "farmakokinetik" değişkenlik, uygulanmakta olan ilaç dozu ayarlaması dışında daha güvenilir bir parametre kullanılarak kontrol edilebilir hale gelmiştir. İlaç tedavisinin hasta temelinde bireyselleştirilmesiyle, yan etki ve toksik etki görülme olasılığı azaltılarak daha etkin bir tedavi oluşturulması yönünde bir adım atılabilmektedir.



5-12 x PK-variability in C₅₀ given the same dose for the healthy, young, male, fire-fighters (i.e. volunteers)...



...but 60-100 x PK-variability in C₅₀ given the same dose among the "real" population (in the naturalistic clinical setting)!

(F. Bengtsson, *Ther. Drug Monit.*, 26(2), 145-151, 2004'den alınmıştır.)

Ne zaman uygulanmalı?

Terapötik ilaç düzeyi izlemine karar vermek için öncelikle ilaç/tedavi ile ilgili aşağıdaki soruların yanıtlanması gereklidir:

- Belirgin farmakokinetik değişkenlik var mı?
- Konsantrasyon ile terapötik etki ve yan/toksik etki arasında bir ilişki var mı?
- Terapötik indeks dar mı?
- Hedeflenen belirli bir terapötik konsantrasyon aralığı var mı?
- Terapötik etkinin izlenme-takip zorluğu var mı?

İlaç için yukarıdaki bu soruların cevapları "evet" ise terapötik ilaç düzeyi izlemi yapılması uygundur. Ancak, terapötik etkiyi ölçmek için daha kolay ve çabuk bir yöntem mevcutsa (kan basıncı, kalp hızı, kan glukoz düzeyi, lipid düzeyi vb.) bu gibi durumlarda kan/serum ilaç düzeyi izlemine gerek yoktur. Bununla beraber, eğer ilaç profilaktik amaçla kullanılıyorsa, beklenen terapötik etki bir durum yokluğu ise (nöbetler, kardiyak aritmiler, manik-depresif ataklar, astım atakları, organ reddi gibi) ya da ciddi toksik etkilerden kaçınılmak isteniyorsa (aminoglikozidlere bağlı olanlar gibi) ve bu gibi diğer durumlarda terapötik ilaç düzeyi izlemi yapılması uygundur.

Yukarıda sayılan nedenlere ek olarak, hasta uyuncundan, toksik etkiden, tedaviye cevabın yetersizliğinden, hastanın klinik gidişinde oluşan değişikliklerden, olası ilaç etkileşimlerinden şüphelenildiği, ilaç dozunun artırılması gerektiği ya da hastanın farmakokinetik özelliklerini değiştirecek fizyolojik değişiklikler (gebelik, adolesan dönem gibi) olduğu durumlar da terapötik ilaç düzeyi izlemi endikasyonları arasında yer almaktadır.

En çok düzey izlemi yapılan ilaçlar arasında antiepileptikler (fenitoin, karbamazepin, valproik asit, fenobarbital, lamotrijin), digoksin, antiaritmik ilaçlar (amiodaron, lidokain, prokainamid, kinidin, flekainid), antibakteriyel ilaçlar (gentamisin, tobramisin, netilmisin, amikasin, vankomisin), immünoşüpresifler (siklosporin, takrolimus, sirolimus), lityum, teofilin sayılabilir. Salisilik asit, asetaminofen gibi ilaçlar veya etanol gibi maddeler de toksisite şüphesiyle TDI ünitelerinde çalışılan testler arasında yer almaktadır.

Terapötik İlaç Düzeyi İzlemi

Nasıl uygulanmalı?

Terapötik ilaç düzeyi izlemi sadece ilaç düzeyinin örnekteki ölçümü değildir. Doğru ve etkili izlemin üç evresi vardır: pre-analitik, analitik ve post-analitik. Bu nedenle, klinisyen, farmakolog ve teknisyenin iyi ve sıkı bir iletişim içinde olması gereklidir.

• Preanalitik evre

• İstenme nedeni: Tetkikin hangi amaçla istendiği hastanın doktoru tarafından mutlaka belirtilmelidir.

• İstenme zamanı: Özel bir neden bulunmadığı sürece istek, ilaç ancak kararlı düzeye ulaştıktan (4-5 yarılanma ömrü) sonra yapılmalıdır.

• Örnek alınma zamanı: Özel bir durum söz konusu olmadığı sürece, değişkenliği en aza indirmek için genellikle ilaç alınmadan hemen önce, ilaç konsantrasyonunun "vadi" (trough) döneminde örnek alınması en uygun zaman olarak kabul edilmektedir. Ancak siklosporin düzey ölçümünde, ilaç alındıktan 2 saat sonraki kan konsantrasyonu organ reddinin önlenmesi ile daha iyi korelasyon göstermektedir. Bu nedenle, siklosporin için vadi konsantrasyonuna ek olarak 2. saat konsantrasyonun da saptanması önerilmektedir. Yarılanma ömrü çok uzun olan ilaçlar için ise, örnek herhangi bir zamanda alınabilir. Digoksin için, ilacın dağılım fazı beklenerek, uygulamadan 6 saat sonra herhangi bir zamanda örnek alınabilir. Bolus enjeksiyon olarak uygulanan aminoglikozid gibi antibiyotiklerin izleminde ise "tepe" konsantrasyonun saptanması için, ilaç dağılım fazına geçmeden, bolus sonrası 30. dakika ya da 1. saatte örnek alınmalıdır.

• Hastayla ilgili bilgiler: Hastanın yaşı, cinsiyeti, boyu ve kilosu, varsa kullanmakta olduğu diğer ilaçları, hastalıkları kaydedilmelidir.

• İlaçla ilgili bilgiler: Hastanın ilacı ne süredir kullandığı, ilacın dozu, doz aralığı, müstahzar adı, formu bilinmelidir.

• Örneğin doğru şekilde alınması ve/veya saklanması: Yeterli miktarda örneğin, doğru biçimde, doğru tüpe alınması ve analiz için hazırlanması gereklidir.

• Analitik evre

• Ölçüm teknikleri: Kullanılan metot/teknik duyarlı, spesifik ve hızlı olmalıdır. Günümüzde ilaç düzeyi izleminde immünoesey ve kromatografi olmak üzere iki önemli metodoloji kullanılmaktadır. Bunlar arasında

EMIT (enzyme multiplied immunoassay), FIA (fluorescence immunoassay), RIA (radioimmunoassay), ARIS (apoenzyme reactivation immunoassay system) sayılabilir. Bununla beraber daha spesifik sonuçlar HPLC (high performance liquid chromatography) ve GCMS (gas chromatography mass spectrometry) metotları kullanılarak elde edilebilir.

• Internal ve eksternal kalite kontrol: Analiz yapılırken mutlaka kalibratörler ve internal standartlar kullanılmalıdır. Ayrıca eksternal kalite kontrol sistemlerine dahil olarak eksternal kontroller yapılmalıdır.

• Sonucun kontrol edilmesi

• Post-analitik evre

o Sonucun bildirilmesi: Test sonucu eğer toksik bir düzeyi gösteriyorsa durum hemen ilaç düzeyi izlemini isteyen klinisyene bildirilmelidir. Sonuçlar bildirilirken izlenen ilaç düzeyi ile ilgili terapötik aralık da bildirilmelidir. Ayrıca örneğin ilaç alınma zamanından ne kadar sonra alındığının da bildirilmesi sonucun daha doğru bir şekilde değerlendirilmesini sağlayacaktır.

o Sonucun kliniğe yansımaları: Sonuç her zaman hastanın klinik durumu ile beraber ele alınmalıdır. Bildirilen terapötik aralık değerleri genel olarak TDI'min başladığı 1970'lerden beri yapılan çalışmalarda yer alan hasta gruplarından elde edilen "ortalama değerleri" göstermektedir. Terapötik aralığın üstünde bulunan değerler her zaman toksik, altında bulunan değerlerde yetersiz kabul edilmemelidir.

Terapötik ilaç düzeyi izlemi ülkemizde Üniversite hastanelerinde, Anabilim dalımızda da 1996 yılından beri yapılmaktadır. 1999 yılından itibaren de, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Merkez Laboratuvarı bünyesinde terapötik ilaç düzeyi izlemi çalışılmaya devam etmektedir. Antiepileptik ilaçlar (fenitoin, karbamazepin, valproik asit, fenobarbital ve bu yıl ölçümü yapılmaya başlanan lamotrijin), siklosporin, takrolimus, asetaminofen, salisilik asit, metotraksat, amikasin ünitemizde izlemi yapılan ilaçlar arasındadır.

Sonuç olarak, terapötik ilaç düzeyi izleminin amacı hastanın ilaç tedavisini ve tedavi sonuçlarını optimize etmektir ve yalnızca hastanın tedavisine bir katkı sağlayacağı düşünüldüğü zaman uygulanmalıdır. Tedaviyi yürüten hekimin tetkik isterken neden istediğini ve elde edilecek sonuçla tedaviyi nasıl yönlendireceğini bilmesi, terapötik ilaç düzeyi izlemi yapan laboratuvarın

Terapötik İlaç Düzeyi İzlemi

pre-analitik, analitik ve post-analitik süreçleri tam olarak yerine getirmesi gereklidir. Bununla beraber, amacın **"ilaç düzeyinin değil, hastanın tedavisi"** olduğu hiç bir zaman akıldan çıkarılmamalıdır.

Kaynaklar

1) A. Gross, Best practice in therapeutic drug monitoring. Br. J. Clin. Pharmacol. 52:5S-10S, 2002.

2) Commission on Antiepileptic Drugs, International League Against Epilepsy, Guidelines for therapeutic drug monitoring on antiepileptic drugs. Epilepsia 34(4):585-587,1993.

3) G. Schumacher, J. Barr, The total testing process applied to therapeutic drug monitoring, Bölüm 3. Therapeutic drug monitoring. Ed: G. Schumacher, Appleton & Lange, 1995.

4) D.J. Birkett, Therapeutic drug monitoring. Austral. Prescriber 20(1):9-11, 1997.

5) B. Kahan, Therapeutic drug monitoring of cyclosporin: 20 years of progress. Transplantation Proc. 36(2S): 378S-391S, 2004.

6) A. Karaalp, D. Demir, M.Z. Gören, A. Akıcı, E. İskender, H. R. Yananlı, H. Özyurt, A. Özkaynakçı, K. Berkman, Ş. Oktay and F. Onat, Therapeutic Drug Monitoring of Immunosuppressant Drugs in Marmara University Hospital. Ther. Drug Monit. 26(3):263-266, 2004.

**Bu yazı Türk Farmakoloji Derneği Klinik Farmakoloji Çalışma Grubu Elektronik Bülteni'nden (sayı 1) alınmıştır.*



İlaç Araştırmalarında Farmakoepidemiolojinin Yeri*

Doç. Dr. Ahmet AKICI

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji Anabilim Dalı

Farmakoepidemiolojinin tanımı

Modern tıpta kullanılan ilaçların sayısı her geçen gün hızla artmaktadır. Son yıllarda, ilaç üretimi ve kullanımında yaşanan bu artış, farmakolojinin başka bilim dalları ile daha fazla işbirliği içerisine girmesine zorunlu kılmıştır. Bu gelişmeler genetik, ekonomi, epidemiyoloji gibi bilim dalları ile farmakolojinin evliliklerini gündeme getirmiş ve farmakogenetik, farmakoekonomi, farmakoepidemioloji gibi farmakoloji alt çalışma alanlarını doğurmuştur.

Farmakoepidemioloji bireyselden öte, toplumsal düzeyde ilaç kullanımlarını ve etkilerini araştıran bir farmakoloji alt çalışma alanıdır. Adından da anlaşılacağı üzere, klinik farmakoloji ve epidemiyolojinin kesiştiği noktada ilaç etkilerini ve ilaç kullanımını epidemiyolojik prensiplerle incelemeye çalışmaktadır. Hemen her konuda, laboratuvar çalışmaları dışındaki ilaç araştırmaları ile yakın ilişki içerisindedir.

İlaç sayısı ve çeşitliliğindeki artışa paralel olarak pazarlama sonrası ilaç araştırmalarına olan gereksinim de artmaktadır. Kullanılan ilaçların rasyonelliğinin sorgulanmasından, ilaçlara bağlı yan etkilerin ayrıntılı olarak incelenmesine kadar bir çok konuda geniş topluluklarda ilaç araştırmalarının yapılması gündeme gelmiştir. Bu araştırmalar, ilaç kullanımının boyutlarını değişik açılardan ortaya çıkartmanın yanı sıra, yeni ilaçların geliştirilmesine katkı sağlamak ve piyasadaki ilaçlar arasında halk sağlığını tehdit etme potansiyeli taşıyanların tespit edilerek pazardan çekilmelerine yardımcı olmaktadır. Temel hedef, hastalara daha iyi tedaviler sunmak olsa da zaman zaman verilen tedaviler, hastalara faydadan çok zarar verebilmektedir. Farmasötik ürün sayısındaki artışa paralel olarak, bunları

pazarlayan ilaç firması sayısı da zamanla artmaktadır ve bazı ürünlerin üretiminde hatalar yapılabilmektedir. İlaçlara bağlı yan etkilerin yıllar içinde ortaya çıkartılmasını takiben, her ülkede ilaç kullanımlarına dair çeşitli düzenlemeler yapılmaktadır. Örneğin Amerika Birleşik Devletleri'nde (A.B.D.) son güncel verilere göre yılda 100 000 kişi advers ilaç reaksiyonları nedeniyle hayatını kaybetmektedir, yılda 1,5-2 milyon kişi ise bu sebeplere bağlı olarak hastanelere başvurmaktadır. Oysa bu advers ilaç reaksiyonlarının % 20-70'i önlenebilir kabul edilmektedir. İlaçların yol açabileceği zararlı etkilerin toplumsal düzeyde araştırılmasına duyulan ihtiyaç, farmakoepidemiolojinin gelişmesine ivme katmıştır.

Farmakoepidemioloji ile klinik farmakolojinin ilişkisi

Klinik farmakolojinin insanlar üzerinde ilaç etkilerini araştıran bilim dalı olduğu dikkate alındığında, farmakoepidemiolojinin de bu bilim dalının bir parçası olduğu düşünülebilir. Klinik farmakolojinin temel prensiplerinden birisi, ilaç kullanımlarını rasyonel duruma getirmek için tedavileri bireysel olarak incelemek ve hastanın ihtiyacı olan tedaviyi uygulamaya yardımcı olmaktır. Bu şekilde her hasta için bireysel yarar/zarar hesapları yapılmaktadır. Farmakoepidemioloji makro ölçekte ilaç yarar/zarar dengesinin kurulmasında etkin rol oynamaktadır ve bu sayede ilaç üreticilerine, ilaç kullanımında söz sahibi düzenleyici merkezlere, hastanın tedavisi ile uğraşan hekimlere ve diğer sağlık personeline, ilaç kullanımına ilişkin daha kapsamlı değerlendirme yapabilme imkanı sunmaktadır.

İlaç-ilaç etkileşmeleri, ilaç-besin etkileşmeleri ya da kronik bir takım hastalıkların ilaç etki ve yan etkisinin ortaya çıkmasına katkısı gibi konularda yapılan geniş kapsamlı araştırmalar ile farmakoepidemioloji, klinik farmakolojinin iki temel uğraş alanını oluşturan farmakokinetik ve farmakodinamiye ışık tutmaktadır.

İlaç Araştırmalarında Farmakoepidemiolojinin Yeri

İlaçların istenmeyen etkileri, farmakoepidemiolojinin ilgi alanların başında gelmektedir. TipB advers ilaç reaksiyonları beklenmeyen etkilerdir, seyrek görülürler ve dozdan bağımsızdırlar. Aşırı duyarlılık reaksiyonlarından genetik yatkınlığa kadar değişik nedenlere bağlı gelişebilen bu reaksiyonların ortaya çıkmasını engellemek güçtür. Bu reaksiyonları tespit etmek ya da önlenmesine katkıda bulunmak, farmakoepidemiolojik çalışmaların temel hedefleri arasındadır. Advers ilaç etkilerinin araştırılması mevcut ilaca bağlı morbidite-mortalite kayıtlarının incelenmesi ile başlamaktadır. Araştırmacılar, vaka bildirimlerini inceleyerek advers etkilerin gerçekten ilaca ait olup olmadığını tespit etmeye çalışmaktadırlar. Büyük sayılardaki hasta/sağlıklı kişileri kapsayan kontrollü çalışmalarla ilaca maruz kalan ve kalmayan gruplar karşılaştırılmaktadır. Farmakoepidemioloji bu alanda bilimsel araştırmalara, ilaç endüstrisine ve resmi otoritelerin konuyla ilgili düzenleme komitelerine yardımcı olmaktadır.

Farmakoepidemioloji ile epidemiolojinin ilişkisi

Farmakoepidemioloji, epidemiolojik metodları klinik farmakoloji ile ilişkili araştırmalar üzerine uygulamaktadır. Enfeksiyon hastalıklarını geniş popülasyonlarda inceleyen "epidemi"den doğmuş olan epidemioloji, genel olarak akut ve kronik hastalıkların değişik popülasyonlarda dağılımını inceleyen bir bilim dalıdır. Farmakoepidemioloji özellikle kronik hastalıkların epidemiolojisi ile ilgili araştırma tekniklerini kullanarak ilaçların kullanım ve etkilerini araştırmaktadır. Hastalık ve tedavisiyle ilgili epidemiolojik araştırmalar, pazarlama öncesi ve sonrası klinik ilaç araştırmalarının yapılmasında yol gösterici olmaktadır.

Farmakoepidemiolojinin tarihçesi

Avrupa ve Amerika'da 100 yıl kadar önce ilaçların uygun pazarlama koşulları ile piyasaya sürülmesine ilişkin düzenlemeler geliştirilmeye başlanmıştır. Bu düzenlemeler 1960'lı yıllara kadar 2 kıtada farklı şekillerde geliştirilmeye çalışılsa da, dünya 1961 yılında talidomid felaketi ile yüz yüze gelmiştir. Hipnotik bir ilaç olan talidomid piyasaya sürülmesinden kısa bir süre sonra "fakomeli"ye yol açtığı epidemiolojik çalışmalarla ortaya çıkınca farmakoepidemiolojinin

gelişim süreci hızlanmıştır. İlaç düzenleme sistemlerinin de katkısıyla talidomide bağlı "fokomeli faciası" A.B.D.'de ortaya çıkmamıştır. 1970'de A.B.D.'de İlaç Epidemiyoloji Ünitesi'nin, Boston İlaç Teftiş Programı kapsamı altında geliştirilmesi ile "hastanede ilaç kullanımı" ile ilgili yeni veriler kaydedilmeye başlanmış ve vaka-kontrol çalışmalarının ilk adımları atılmıştır. Medicaid Analiz ve Teftiş Programı 1977'de gündeme konmuş ve Medicaid verileri ile farmakoepidemiolojik çalışmalar başlatılmıştır. 1980'de İngiltere'de İlaç Araştırma Üniteleri devreye sokulmuştur. İngiltere'deki veri tabanlarından en iyi bilineni GPRD (General Practice Research Database) 1994'ten itibaren daha kurumsal hale getirilerek farmakoepidemiolojik araştırmalarda yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Bütün bu gelişmeler farmakoepidemiolojinin temellerini oluşturmuştur. 1980'lerden itibaren farmakoepidemiologlar, ilaçların toplumsal düzeyde yararlı etkilerini, ekonomik boyutlarını ve yaşam kalitesi ile ilişkilerini araştırmaya başlamışlardır.

Gelişmiş ülkelerde farmakoepidemiolojik araştırmaların tarihsel gelişim süreci farklılıklar gösterse de bugün gelinen noktada bu tip araştırmaların yapılabilmesi için gerekli olan koşullar oluşturulmuştur. Bu koşulların başında yetişmiş insan gücü, farmakoepidemiolojik araştırmaların yapılması gerekliliğini savunan ve destekleyen bilinç düzeyi ve ilaç araştırmalarında kaynak olarak kullanılan bilgisayar destekli veritabanları gelmektedir. Bir çok yeni bilimsel gelişmede olduğu gibi bu alanda da, gelişmekte olan ülkeler bu sürecin çok gerisindedirler ve yukarıda sıralanan koşulların hemen hepsini sağlama konusunda yetersiz kalmışlardır. Son birkaç yıl içerisinde Türkiye'de farmakoepidemioloji ile ilgili sınırlı sayıda araştırma ve eğitim faaliyetleri yapılamaya başlanmış olsa da, mevcut durum beklenenin çok gerisindedir. Bunun en çarpıcı göstergelerinden birisi, farmakoepidemiolojik çalışmalara kaynaklık edebilecek veritabanlarının bulunmaması, bir diğeri ise ulusal düzeyde farmakoloji ile ilgili bazı proje destekleme/ödül organizasyonlarında farmakoepidemiolojik araştırmaların "hariç tutuluyor olması" sayılabilir. Türkiye'de farmakoepidemiolojinin geliştirilmesi için, farmakoloji camiası başta olmak üzere konunun doğrudan muhatapları arasında yer alan bütün kişi ve kuruluşlara büyük sorumluluklar düşmektedir.

İlaç Araştırmalarında Farmakoepidemiolojinin Yeri

Farmakoepidemiolojinin ilaç araştırmalarına genel katkısı ve geleceği

A.B.D.'de 1970'lerde FDA (Food and Drug Administration) ilaçların üçte biri için pazarlama sonrası dönemde de çalışmaların devam edilmesini öngörmüş olsa da farmakoepidemiolojinin ilaç araştırmalarına katkıları, gerçek anlamda ancak yeni yeni fark edilmeye başlanmıştır. Özellikle ilaç kullanımı (drug utilization) ve advers ilaç reaksiyonlarının incelenmesine yönelik çalışmalar, son yıllarda ilgili bilimsel kamuoyunun dikkatini büyük ölçüde çekmeyi başarmıştır ve toplum sağlığını koruma, maliyetleri düşürme açısından önemli katkılar sağlamıştır. Bu güne kadar yapılmış farmakoepidemiolojik çalışmalarla, ilaç yan etkilerine bağlı halk sağlığı sorunlarının azaltılabileceği, ilaçların üretiminden tüketimine kadar her aşamada rasyonel ilaç kullanımının sağlanmasına yardımcı olunabileceği ve yeni endikasyonlar için ilaç geliştirilmesine katkı sağlanabileceği ortaya konmuştur.

Farmakoepidemiolojiye duyulan ilgi giderek artmaktadır. Bunun göstergelerinden birisi, her yıl A.B.D. veya Avrupa'da yıllık toplantılar düzenleyen ISPE'ye (International Society for Pharmacoepidemiology) katılımın giderek artması sayılabilir. Benzer yönde diğer bir gelişme, "Pharmacoepidemiology and Drug Safety, Clinical Pharmacology and Therapeutics, Journal of Clinical Epidemiology, Journal of the American Medical Association, New England Journal of Medicine, British Journal of Clinical Pharmacology ve European Journal of Clinical Pharmacology" gibi birçok bilimsel derginin farmakoepidemiolojik çalışmaları gittikçe daha fazla yayınlamaya başlamasıdır.

Gelişmiş ülkelerdeki çok sayıda eğitim kurumunda farmakoepidemioloji eğitim ve araştırma programları yürütülmektedir. Bu programlara olan yoğun ilgi, daha fazla farmakoepidemiologa ihtiyaç duyulduğunun bir kanıtıdır. Yaşanan bu gelişmelerin gerisinde daha fazla kalmamak için Türkiye'de de farmakoepidemioloji konusunda benzer yönde eğitim ve araştırma faaliyetlerinin desteklenmesi ve ilaç kullanımına yönelik veritabanı gibi gerekli alt yapı koşullarının hazırlanması gerekmektedir.

Daha fazla bilgi için yararlanılabilecek kaynaklar:

- 1) Strom BL. Pharmacoepidemiology. 3rd ed. New York: John Wiley & Sons, 2000.
- 2) Hartzema AG, Porta MS, Tilson HH. Pharmacoepidemiology: an introduction, 3rd ed. Cincinnati: Harvey Whitney Books, 1998.

**Bu yazı Türk Farmakoloji Derneği Klinik Farmakoloji Çalışma Grubu Elektronik Bülteni'nden (sayı 1) alınmıştır.*



LİTERATÜRDEN

Malonil CoA Dekarboksilaz İnhibisyonunun İskemik Kalpteki Koruyucu Etkinliği, Yağ Asidi Oksidasyonunun İnhibisyonu ve Glukoz Oksidasyonunun Stimülasyonu ile Oluşur

Dyck JR, Cheng JF, Stanley WC, Barr R, Chandler MP, Brown S, Wallace D, Arrhenius T, Harmon C, Yang G, Nadzan AM, Lopaschuk GD. *Circulation Research*. 94(9):e78-84, 2004'den alınmıştır

Özet ve Çeviri

Dr. Arzu ONAY BEŞİKÇİ

Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi,
Farmakoloji Anabilim Dalı

Kalp kasının enerji gereksinimi esas olarak yağ asidi oksidasyonu ile karşılanır. Yağ asidi oksidasyonu süreci pek çok aşamada kontrol edilir. Ancak hız-kısıtlayıcı basamak, yağ asitlerinin mitokondri içine alınmalarını sağlayan karnitin palmitoiltransferaz I (CPT I) enzimidir. CPT I, endojen malonil koenzim A (CoA) tarafından inhibe edilir. Bu nedenle genel olarak malonil CoA'nın öteki çizgili kaslarda olduğu gibi kalp kasında da yağ asidi oksidasyonunun fizyolojik regülatörü olduğu kabul edilir. Malonil CoA, asetil CoA'nın asetil CoA karboksilaz (ACC) enzimi tarafından karboksilasyonu ile oluşur ve malonil CoA dekarboksilaz (MCD) enzimi tarafından yine asetil CoA'ya dönüştürülür. Şimdiye kadar yapılan çalışmalar kardiyak yağ asidi oksidasyonunun fizyolojik (yenidoğan süreci) ya da patolojik (diabet) olarak arttığı durumlarda MCD aktivitesinin arttığını ve malonil CoA miktarının azaldığını göstermiştir.

Kalbin enerji elde etmek için kullandığı substrat, iskemi sırasında ya da sonrasında ortaya çıkan kontraktıl disfonksiyona aracılık eden faktörlerden biridir. Örneğin iskemi sırasında mitokondriyal glukoz oksidasyonunun azalması, sitozolde gerçekleşen glikoliz ve glukoz oksidasyonu kenetinin kopmasına ve glikolitik yan ürünler olan laktat ve protonların sitozolde birikmesine neden olur. Böylece kontraktıl fonksiyon için kullanılacak enerjinin bir bölümü bozulan iyon homeostazını dengelemek için kullanılır. İskemiden sonra yağ asidi kullanımı daha da artar. Bunun nedeni dolaşımdaki yağ asidi konsantrasyonunun artması olduğu kadar hücre-içi bazı değişimlerin de yağ asidi oksidasyonunu artırma yönünde değişikliğe uğramasıdır [Hücre içi bir stres-kinaz olarak tanımlanan enzim, AMP ile aktive olan protein kinaz (AMP-activated protein kinase, AMPK), ACC enzimini inhibe eder ve bu da hücre içindeki malonil CoA düzeyinde azalmaya neden olur].

Yağ asidi oksidasyonunun düzenlenmesinde bu kadar önemli bir rol oynayan hücre-içi malonil CoA düzeyinin artırılmasının yağ asidi oksidasyonunu azaltması, glukoz oksidasyonunu artırması ve bunun sonucu olarak da iskemik kalp hasarını kısmen de olsa önlemesi beklenir.

Malonil CoA Dekarboksilaz İnhibisyonunun İskemik Kalpteki Koruyucu Etkinliği, Yağ Asidi Oksidasyonunun İnhibisyonu ve Glukoz Oksidasyonunun Stimülasyonu ile Oluşur

Dyck ve ark. tarafından yürütülen bu çalışmada, yeni sentezlenen MCD inhibitörlerinin etkinliği ex vivo ve in vivo kalplerde incelenmiştir. Fizyolojik koşullarda perfüze edilen sıçan kalplerinde perfüzata MCD inhibitörü eklenmesi, beklendiği gibi kardiyak malonil CoA düzeyini artırmış ve bu da glukoz oksidasyonunu artırarak yağ asidi oksidasyonunu azaltmıştır. Sıçan kalplerinden bazıları klinikte miyokard iskemisi tablosunda gözlenen plazma konsantrasyonuna uygun şekilde yüksek yağ asidi içeren çözelti ile perfüze edilmiştir. Bu durumda MCD inhibitörü uygulanmayan kalplerde glukoz oksidasyonu enerjinin ancak %13'ünü karşılarken, MCD inhibitörü uygulaması ile glukoz oksidasyonunun toplam enerji üretimine katkısı %49'a yükselmiştir.

MCD inhibitörlerinin etkileri, dobutamin kullanılarak deneysel olarak iskemi oluşturulan domuz kalbinde de incelenmiştir. Bu modelde MCD inhibitörleri kalbin atım hızı, pik sistolik basıncı, sol ventrikülün pozitif ya da negatif dp/dt gibi hemodinamik parametrelerini etkilemeksizin laktat oluşumunu azaltmış, glukoz oksidasyonunu artırmış ve kalbin çalışma gücünü artırmıştır (cardiac power= atım hacmi x pik sistolik basınç/dakika).

Benzer şekilde 30 dakikalık global iskemiye izleyen 60 dakikalık reperfüzyon sırasında da perfüzatta MCD inhibitörlerinin varlığı, kalp fonksiyonlarını MCD inhibitörü uygulanmamış kalplere göre düzeltmiştir.

İskemi sırasında ve sonrasında yağ asidi oksidasyonunun artması glukoz oksidasyonunu

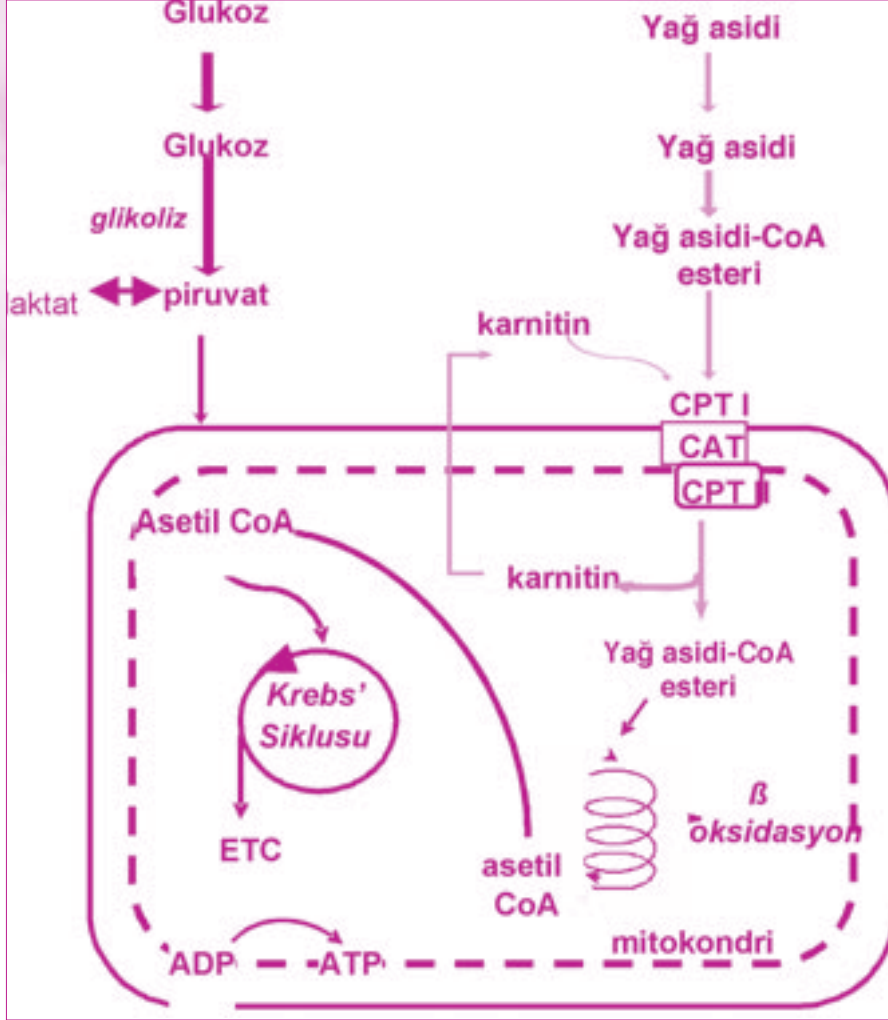
baskılamakta (Randle Siklusu) ve bu da kalbin kontraktıl fonksiyonunu bozmaktadır. Daha doğru bir ifadeyle, iskemi sırasında yağ asidi oksidasyonu oksidatif metabolizmanın en önemli bileşenini oluşturmaktadır. Bu nedenle iskemik kalpte gözlenen bu baskın yağ asidi oksidasyonunun azaltılması, önceden sözü edilen glikoliz-glukoz oksidasyonu kenetini iyileştirecek, laktat ve proton birikmesini azaltacak ve kalbi daha etkin (daha az oksijen tüketen ve enerjisini kontraktıl fonksiyon için kullanan) çalışır hale getirecektir.

Özetlenen çalışma, MCD enziminin kardiyak yağ oksidasyonunun düzenlenmesini sağlayan önemli bir basamak olduğunu göstermektedir. MCD inhibisyonu, malonil CoA düzeylerini artırmakta ve kalbin enerji elde etmek için kullandığı substratı yağ asidinden glukozla çevirmektedir. Araştırmacılar, glukoz oksidasyonundaki bu artışın malonil CoA artışı üzerinden kalbin kontraktıl etkinliğini iyileştirdiğini öne sürmektedirler. Malonil CoA'nın başka faktörlerle de etkileşerek (hücrenin kalsiyum dengesi, pH kontrolü, redoks potansiyeli, ATP düzeyi) kalp fonksiyonu üzerinde olumlu etki yapma olasılığı varsa da bu molekülün sözü edilen parametreler üzerine doğrudan etkisi henüz bildirilmemiştir.

Özetle, hemodinamik değişikliğe neden olmaksızın kalbin enerji gereksinimini optimize etme esasına dayalı metabolik ilaçlar, iskemik kalp hastalıklarında ve öteki kardiyovasküler komplikasyonlarda umut vermektedirler. Bu çalışmada bildirilen MCD inhibitörlerinin tedaviye girmek için daha uzun bir yol katetmeleri gerekse de MCD'nin farmakolojik olarak inhibe edilmesi bu metabolik yaklaşımlardan biri olabilir.



Malonil CoA Dekarboksilaz İnhibisyonunun İskemik Kalpteki Koruyucu Etkinliği, Yağ Asidi Oksidasyonunun İnhibisyonu ve Glukoz Oksidasyonunun Stimülasyonu ile Oluşur



Yetişkin kalbinin enerji elde etmek için kullandığı en önemli iki substrat glukoz ve yağ asitleridir. Hücre içine alındıktan sonra glukoz glikoliz reaksiyonları ile oksijen kullanılmadan piruvata dönüştürülür. Piruvat laktata dönüşerek hücreden dışarı çıkabilir ya da dekarboksillenerek asetil CoA'ya dönüştürüldüğü mitokondri içine alınır.

Yağ asitleri sitoplazma içine alındıktan sonra yağ asidi CoA sentaz (FACS) enzimi ile CoA esterlerine dönüştürülürler. Yağ asitlerinin CoA esterleri, mitokondri dış zarı üzerinde bulunan karnitin palmitoiltransferaz I (CPT I) ile karnitine bağlanırlar. Yağ asidi-karnitin kompleksleri, karnitin açıltranslokaz (CAT) enzimi ile mitokondri iç zarını geçerler ve karnitin palmitoiltransferaz II (CPT II) enzimi ile tekrar CoA esterlerine dönüştürülürler. Bu şekilde mitokondri içine

taşınan yağ asitlerinin CoA esterleri β -oksidasyon spiraline girerler ve her döngüde bir molekül asetil CoA oluşturarak oksidasyona uğrarlar.

Mitokondri içinde glukoz ve yağ asidi metabolizmasından oluşan asetil CoA, Krebs' Siklusu'na girer. Elektron taşıyan NADH₂ (glikoliz reaksiyonlarında ve Krebs' Siklusu'nda oluşur) ve FADH (Krebs' Siklusu'nda oluşur) elektron taşıma zinciri (ETC) olarak adlandırılan bir seri transformasyonlar zinciri üzerinde ilerlerler ve üzerlerindeki H atomunu oksijen varlığında H₂O'ya transfer ederler. Bunun sonucunda ATP oluşur.

Üyelerimizden Haberler

Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı'ndan
Dr. Çoşkun USTA,

Başkent Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı'ndan.
Dr. Remzi ERDEM,

Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı'ndan
Dr. Yıldırım Sara, Dr. Melih Ö BABAĞLU ve Dr. Ümit YAŞAR,

Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı'ndan
Dr. Pelin KELİCEN

Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji
Anabilim Dalı'ndan
Dr. Ahmet AKICI ve Dr. Atilla Karaalp,

Marmara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı'ndan
Dr. Levent KABASAKAL,

Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı'ndan
Dr. Mustafa ARK,

Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı'ndan
Dr. Sinan ÇAVUN,

**Doçentlik sınavında başarılı olmuşlardır.
Kendilerini tebrik eder, başarılarının devamını dileriz.**

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Ümit YAŞAR, 2005 Türkiye Bilimler Akademisi, Üstün Başarılı Genç Bilim İnsanlarını Ödüllendirme Programı (TÜBA-GEBİP)' ödülünü almıştır. Arkadaşımızı kutlar, başarılarının devamını dileriz.

Yeni Üyelerimiz



Dr. Berna YÜCEL
Gazi Ü. Tıp Fak.



Dr. Ahmet PARLAK
Cumhuriyet Ü. Tıp Fak.



Dr. Nermin BÖLÜKBAŞI
Pamukkale Ü Medikososyal Merkezi



Dr. Nedim DURMUŞ
Cumhuriyet Ü. Tıp Fak.



Dr. Hasan AKKOÇ
Dicle Ü. Tıp Fak



Dr. Mustafa BOZ
Hacettepe Ü. Tıp Fak.



Uzm.Ecz. M. Betül YERER
Erciyes Ü. Ecz. Fak.



Uzm.Ecz. Ayşegül TACİR
Harran Ü. Tıp Fak.



Dr. Murat GÜRSOY
Uludağ Ü. Tıp Fak.



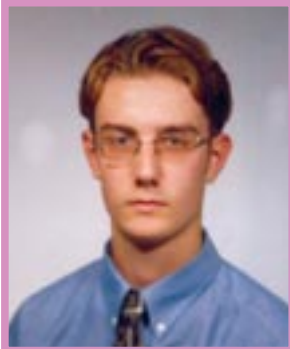
Dr. Efnan MUCİ
KTÜ Tıp. Fak.



Dr. Deniz ÜNSAL
Adnan Menderes Ü. Tıp Fak



Dr. Hakan ÖZKAYRAN
Adnan Menderes Ü. Tıp Fak



Dr. Kubilay ORANSAY
Dokuz Eylül Ü. Tıp. Fak.



Dr. Nuri Cenk ÇOŞKUN
Uludağ Ü. Tıp Fak.



Dr. Hakkı Hamid DOĞRU
Uludağ Ü. Tıp Fak.



Dr. Ömer DEMİR
Dokuz Eylül Ü. Tıp. Fak.

Yeni Üyelerimiz



Dr. R.Nalan TİFTİK
Mersin Ü.Tıp Fak.



Dr. Cahide Elif ORHAN
Ege Ü.Tıp Fak.



Dr. Sevay ALŞEN
Marmara Ü. Tıp. Fak.



Dr. E Esra KÜÇÜKİBRAHİMOĞLU
Marmara Ü.Tıp Fak



Uzm.Ecz. Ö.Devrim CAN
Anadolu Ü.Ecz. Fak.



Uzm.Ecz. Nurcan BEKTAŞ
Anadolu Ü. Ecz. Fak.



Uzm.Bio. Özlem ÖZÜ
Çukurova Ü. Tıp Fak.



